

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



EVALUACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE SIMPLIFICACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL A BITERAPIA CON DARUNAVIR/RITONAVIR MÁS LAMIVUDINA EN PACIENTES CON BUEN CONTROL VIROLÓGICO EN TRIPLE TERAPIA CON DARUNAVIR POTENCIADO CON RITONAVIR

María de Lagarde Sebastián

Directores de Tesis:

José Ramón Arribas López
Federico Pulido Ortega

Madrid, 2017

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



EVALUACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE SIMPLIFICACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL A BITERAPIA CON DARUNAVIR/RITONAVIR MÁS LAMIVUDINA EN PACIENTES CON BUEN CONTROL VIROLÓGICO EN TRIPLE TERAPIA CON DARUNAVIR POTENCIADO CON RITONAVIR

María de Lagarde Sebastián

Directores de Tesis:

José Ramón Arribas López
Federico Pulido Ortega

Madrid, 2017

A mis queridos Juan, Jaime y “el más pequeño”

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Ramón Arribas, director de esta tesis, por su guía en este proyecto de investigación y su gran paciencia conmigo. Gracias por aceptarme como doctoranda y por transmitirme su ilusión. Sin duda, su complicidad con el co-director de tesis ha sido vital para finalizar esta obra.

Al Dr. Federico Pulido Ortega, co-director de tesis, por sus acertadas correcciones y sugerencias, y facilitar siempre un punto de encuentro y vuelta al hogar. Celebro aquel día en que me abrió las puertas a este fascinante campo de la infección VIH. Gracias por su tesón y confianza en el proyecto y en mi persona, que me estimulan siempre a querer superarme cada día y me han convertido en el médico que soy.

Al Dr. Esteban Ribera, investigador principal del ensayo junto con mis directores de tesis, por compartir su propuesta de trabajo conmigo, que me ha permitido elaborar esta publicación de relevancia académica.

A todos mis compañeros de la Unidad VIH (Rafa, Oti, Mariano, Lourdes, Laura, Mireia, Ángel, Adelina, Merche y Mayte), por hacer del trabajo algo ilusionante todos los días, por enseñarme la ciencia y arte de la medicina, y por aportar su valioso saquito de arena para facilitarme este trabajo. Espero poder aportar yo también para concluir todos sus proyectos de merecido éxito.

A todos los investigadores de los 24 hospitales participantes. Su dedicación ha facilitado que todos trabajásemos con unos mismos métodos y objetivos para poder completar este ambicioso estudio.

A la Fundación SEIMC-GeSIDA, por creer en el proyecto y aportar su inestimable soporte con medios técnicos y humanos, que han hecho posible coordinar al grupo a nivel nacional y trasladar respuestas a todas mis dudas.

A Janssen por la financiación global del estudio y su confianza en nuestro equipo para desarrollar de este trabajo.

A Belén Alejos, por un esmerado trabajo de análisis estadístico, y por estar siempre dispuesta a complementarlo en base a nuestras sugerencias y comprobaciones, dando lugar a un impecable resultado.

A Juan, por estimularme cada día con ternura, comprender mis preocupaciones y ayudarme a dar el toque final a esta obra, enriqueciéndola con sus dotes artísticas.

Gracias por compartir tus ingeniosas ideas que llenan de ilusión nuestras vidas y nos sacan de la monotonía. Que la música siempre nos acompañe.

A Jaime, por ser el niño perfecto, permitiendo en estos primeros años de vida las ausencias de mamá sin protestar. Me haces sentir orgullosa todos los días y no dejas de sorprenderme con tu ingenio. Gracias por llenar los silencios con tus risas y gracieta. Gracias por entender que la tesis debe ser algo muy importante, hasta que llegue “el más pequeño”, al menos.

A mis padres y los padres de Juan, por ser la base de lo que somos y lo que creemos, los valores de la familia, y por transmitirme su confianza plena. Gracias por acudir siempre sin dudarlo al rescate y así permitir que nuestro trabajo fluyera sin límite de horas. Por estar siempre ahí.

A María, por ser una cuñada-hermana preocupada, dispuesta siempre a escucharme y darme su apoyo incondicional. El ambiente apacible de su apartamento ha sido escenario de muchos capítulos de esta obra. Gracias por transmitirme tu capacidad de superación.

A mi hermana Raquel, porque a pesar de lo diferentes que somos y lo difícil que resulta expresarnos, sé que tiene su corazón de mi lado. Gracias por tus detalles, que me ayudan a recordar el valor de las cosas pequeñas que dan sentido a nuestro día a día.

A mi abuelo Jaime, por inspirar en mí la ilusión de ser médico y demostrar siempre curiosidad ante lo nuevo y desconocido.

A todos los pacientes, que han participado de forma altruista y desinteresada en este estudio, sin ellos no hubiera sido posible.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| ÍNDICE DE TABLAS | iv |
| ÍNDICE DE FIGURAS | vi |
| ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS | vii |
| RESUMEN | ix |
| SUMMARY | xi |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1. La simplificación como estrategia de reducción de toxicidades | 3 |
| 1.2. Los primeros estudios de simplificación. Monoterapia con IP/r | 5 |
| 1.2.1. Monoterapia con LPV/r | 10 |
| 1.2.2. Monoterapia con DRV/r | 11 |
| 1.2.3. Monoterapia con ATV/r | 15 |
| 1.2.4. Monoterapia con IP/r: estudio PIVOT y Metaanálisis | 16 |
| 1.2.5. Experiencia de MT con IP/r en cohortes en práctica clínica habitual | 19 |
| 1.3. Evolución de las estrategias de simplificación. Biterapia con IP/r | 20 |
| 1.3.1. Biterapia 3TC+LPV/r. Estudio OLE | 24 |
| 1.3.2. Biterapia 3TC+ATV/r. Estudios ATLAS y SALT | 25 |
| 1.3.3. Biterapia 3TC+DRV/r | 28 |
| 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 31 |
| 2.1. Justificación | 33 |
| 2.2. Hipótesis | 35 |
| 2.3. Objetivos | 35 |
| 3. PACIENTES Y MÉTODOS | 37 |
| 3.1. Diseño del estudio | 39 |
| 3.2. Pacientes | 40 |
| 3.3. Variables | 42 |
| 3.4. Procedimientos del estudio | 44 |

| | |
|--|------------|
| 3.5. Análisis de datos | 45 |
| 3.5.1. Análisis primario | 45 |
| 3.5.2. Análisis secundarios | 46 |
| 3.5.3. Cálculo del tamaño muestral | 48 |
| 3.5.4. Análisis estadístico | 48 |
| 3.6. Consideraciones éticas | 51 |
| 3.6.1. Principios de Buena Práctica Clínica | 51 |
| 3.6.2. Promoción y financiación del ensayo | 52 |
| 3.6.3. Consentimiento informado | 52 |
| 3.6.4. Muestras Biológicas del Biobanco | 52 |
| 4. RESULTADOS | 55 |
| 4.1. Características de la población de estudio | 59 |
| 4.2. Análisis primario de eficacia | 63 |
| 4.3. Análisis secundarios de eficacia | 66 |
| 4.3.1. Análisis de eficacia a 24 semanas (snapshot, ITT-e) | 66 |
| 4.3.2. Análisis de eficacia secundario a 48 semanas (CV<200cp/ml, snapshot) | 68 |
| 4.3.3. Análisis de tasa de blips | 69 |
| 4.3.4. Análisis de eficacia a 48 semanas en poblaciones por ITT, PPP y DO (snapshot) | 71 |
| 4.3.5. Análisis de eficacia en PPP | 75 |
| 4.3.6. Análisis de eficacia según tiempo a la pérdida de la respuesta virológica (algoritmo TLOVR) | 79 |
| 4.3.7. Análisis de cambios en los CD4 | 82 |
| 4.3.8. Análisis de eficacia por subgrupos de pacientes | 83 |
| 4.4. Análisis de seguridad | 85 |
| 4.4.1. Análisis de seguridad de lípidos | 85 |
| 4.4.2. Análisis de seguridad de la función renal | 88 |
| 4.4.3. Acontecimientos adversos en la población ITT-e | 93 |
| 4.4.4. Análisis de resistencias | 95 |
| 4.4.5. Análisis de adherencia | 96 |
| 4.4.6. Análisis de seguridad por grupo de nucleósidos en la población ITT-e | 98 |
| 5. DISCUSIÓN | 103 |

| | |
|---|------------|
| 6. CONCLUSIONES | 131 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA | 135 |
| 8. ANEXOS | 147 |
| Anexo A. Investigadores principales y colaboradores del ensayo (DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45) | 149 |
| Anexo B. Documento del CEIC regional de la Comunidad de Madrid | 151 |
| Anexo C. Consentimiento informado | 153 |
| Anexo D. Cuestionario de adherencia SMAQ | 163 |
| Anexo E. Pacientes con acontecimientos adversos grados 2-4 | 165 |
| Anexo F. Listado de CV ≥ 50 cp/ml por visita de estudio | 167 |
| Anexo G. Adherencia por visita de tratamiento, ITT-e | 169 |
| Anexo H. Publicación del artículo, fase de edición para el Clinical Infectious Diseases | 171 |
| Anexo I. Lista de comprobación de calidad de ensayos clínicos, CONSORT checklist 2010..... | 179 |

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Monoterapia con LPV/r, DRV/r y ATV/r

Tabla 2. TAR basal previo a la simplificación en los estudios MONET y MONOI

Tabla 3. Biterapia con lamivudina más LPV/r y ATV/r

Tabla 4. Esquema de procedimientos realizados en el estudio

Tabla 5. Distribución de los 260 pacientes seleccionados en los 24 hospitales participantes

Tabla 6. Características demográficas de la población del estudio

Tabla 7. Medicación concomitante en la visita basal

Tabla 8. Datos relacionados con la infección VIH

Tabla 9. Exploración física

Tabla 10. Eficacia virológica en población ITT-e, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

Tabla 11. CV por visita en pacientes con fracaso virológico. Causa de fracaso. TAR previo a la aleatorización

Tabla 12. Eficacia virológica en población ITT-e, semana 24 (algoritmo snapshot, FDA)

Tabla 13. Eficacia virológica CV<200 cp/ml, en semana 48 (ITT-e, snapshot FDA)

Tabla 14. Eficacia virológica por ITT, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

Tabla 15. Eficacia virológica en PPP, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

Tabla 16. Eficacia virológica por DO, semana 48 (algoritmo snapshot de la FDA)

Tabla 17. Eficacia virológica en población PPP, semana 24 (algoritmo snapshot, FDA)

Tabla 18. Eficacia virológica CV<200 cp/ml en semana 48 (PPP, snapshot FDA)

Tabla 19. Eficacia CV<50 cp/ml a 48 semanas, TLOVR en población ITT-e

Tabla 20. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (ITT-e)

Tabla 21. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (PPP)

Tabla 22: Tasa de éxito virológico por subgrupos, ITT-e.

Tabla 23. Cambios en los lípidos (semana 48-basal) en la ITT-e.

Tabla 24. Cambios en la función renal en semana 48 respecto a visita basal (ITT-e).

Tabla 25. Mediana y RI del cambio porcentual en FGe y ClCr en semana 48 respecto a visita basal (ITT-e)

Tabla 26. Mediana y RI del cambio absoluto y porcentual en FGe y ClCr por cuartiles del valor basal

Tabla 27. Diferencia de proporciones en parámetros de daño renal subclínico (ITT-e)

Tabla 28. Acontecimientos adversos y discontinuaciones por evento adverso (EA) o intolerancia (ITT-e)

Tabla 29. Estudios de resistencia realizados ante fracaso con CV>400 cp/ml.

Tabla 30. Viremia en s48 de los pacientes con fracaso virológico según el algoritmo snapshot

Tabla 31. Valoración de la adherencia al tratamiento en la semana 48, ITT-e

Tabla 32. Análisis de las mediciones basales por grupo de nucleósidos en la población ITT-e.

Tabla 33. Diferencia entre Biterapia y triple terapia del cambio medio (o diferencia de proporciones) en la semana 48 con respecto al basal por grupo de nucleósidos en la población ITT-e. A) TDF/FTC; B) ABC/3TC; C) Comparativa TDF vs FTC (diferencia de medias / proporciones)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diseño del estudio

Figura 2. Diagrama de flujo del ensayo clínico

Figura 3. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 48 semanas (ITT-e, snapshot)

Figura 4. Representación de las mediciones de CV por visita en pacientes con fracaso virológico.

Figura 5. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 24 semanas (ITT-e, snapshot)

Figura 6. Proporción de pacientes con CV<200 cp/ml a 48 semanas (ITT-e, snapshot) y diferencia de proporciones

Figura 7. Respuesta Virológica Persistente (RVP), semana 48, ITT-e

Figura 8. Proporción de pacientes con blip único, doble o triple, en 48 semanas (ITT-e)

Figura 9. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 48 semanas (ITT-e, ITT, PPP, DO, snapshot) y diferencia de proporciones

Figura 10. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 24 semanas (PPP, snapshot)

Figura 11. Proporción de pacientes con CV<200 cp/ml a 48 semanas (PPP, snapshot) y diferencia de proporciones

Figura 12. Tasa de pacientes sin blips, semana 48 (ITT-e)

Figura 13. Proporción de pacientes con blip único, doble o triple, en 48 semanas (PPP)

Figura 14. Proporción de pacientes con CV<50 cp/ml a 48 semanas (TLOVR, ITT-e)

Figura 15. Análisis primario y análisis de sensibilidad. Diferencias e Intervalos de confianza al 95%, a 48 semanas.

Figura 16. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (ITT-e)

Figura 17. Diferencia de proporciones e intervalos de confianza (IC95%) por subgrupos

Figura 18. Cambio medio de niveles de lípidos (Colesterol total, Col-HDL y Col-LDL [mg/dl], Cociente total/HDL, Triglicéridos [mg/dl]) en biterapia y triple terapia.

Figura 19. Porcentaje de cambio en niveles de lípidos en ambos grupos de tratamiento

Figura 20. Gráficas del cambio medio crudo de la función renal (FGe, ClCr, Cr) por visita del estudio

Figura 21. Gráficos de proporciones en parámetros de daño renal subclínico (Cociente proteínas/creatinina >300, Excreción fosfato >20/10, Excreción patológica de Ac. úrico, Glucosuria euglucémica) por visita del estudio

Figura 22. Comparación de eficacia (objetivo primario a 48 semanas) de los ensayos de simplificación de triple terapia a biterapia con 3TC+IP/r.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

| | |
|----------|---|
| 3TC | Lamivudina |
| AAG | Evento adverso grave |
| ABC | Abacavir |
| Ac | Anticuerpos |
| ACVA | Accidente cerebrovascular agudo |
| ACTG | <i>AIDS Clinical Trial Group</i> |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| ARV | Antirretrovirales |
| ATV/r | Atazanavir/ritonavir |
| ATV/cobi | Atazanavir/cobicistat |
| AZT | Zidovudina |
| BID | <i>Bis in die (dos veces al día)</i> |
| BT | Biterapia |
| CEIC | Comité Ético de Investigación Clínica |
| céls | Células |
| CKD-EPI | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| CICr | Aclaramiento de Creatinina |
| cm | Centímetro |
| Cobi | Cobicistat |
| Col-T | Colesterol total |
| Col-HDL | Colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) |
| Col-LDL | Colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) |
| cp/ml | Copias por mililitro |
| Cr | Creatinina |
| CRDe | Cuaderno de Recogida de Datos electrónico |
| CROI | <i>Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</i> |
| CV | Carga viral |
| d4T | Estavudina |
| ddl | Didanosina |
| DE | Desviación estándar |
| DHHS | <i>Department of Health and Human Services</i> |
| dl | Decilitro |
| DM | Diabetes mellitus |
| DO | Datos observados |
| DRV/cobi | Darunavir/cobicistat |
| DRV/r | Darunavir/ritonavir |
| DTG | Dolutegravir |
| EA | Evento adverso |
| EACS | <i>European AIDS Clinical Society</i> |
| EFV | Efavirenz |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| ETR | Etravirina |
| EVG/cobi | Elvitegravir/cobicistat |
| FC | Frecuencia cardíaca |
| FDA | <i>U.S. Food and Drug Administration</i> |
| FGe | Filtrado glomerular estimado |
| FPV/r | Fosamprenavir/ritonavir |
| FTC | Emtricitabina |
| g | Gramo |
| GeSIDA | Grupo de estudio de SIDA de la SEIMC |
| GGT | Gamma glutamil transferasa |
| GOT | Transaminasa glutámico-oxalacética (Aspartato aminotransferasa) |
| GPT | Transaminasa glutámico-pirúvica (Alanina aminotransferasa) |
| HBsAg | Antígeno de superficie del virus hepatitis B |
| HBcAc | Anticuerpo core del virus de la hepatitis B |

| | |
|--------------|--|
| HSH | Hombres que tiene sexo con hombres |
| HSM | Hombres y mujeres heterosexuales |
| HTA | Hipertensión arterial |
| IAS | <i>International AIDS Society</i> |
| IdiPaz | Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz |
| IDV | Indinavir |
| InI | Inhibidores de Integrasa |
| IP | Inhibidor de proteasa |
| IP/p | Inhibidor de proteasa potenciado (con ritonavir o cobicistat) |
| IP/r | Inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir |
| ITIAN | Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos |
| ITINN | Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos |
| ITT | Análisis por intención de tratar |
| ITT-e | Análisis por intención de tratar según exposición |
| kg | Kilogramo |
| LDH | Lactato deshidrogenasa |
| LPV/r | Lopinavir/ritonavir |
| mg | Miligramo |
| min | Minuto |
| ml | Mililitro |
| mmHg | Milímetros de mercurio |
| MT | Monoterapia |
| NVP | Nevirapina |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| PPP | Población por protocolo |
| QD | <i>Quaque die</i> (una vez al día) |
| RI | Rango intercuartílico |
| RIS | Red de Investigación en SIDA |
| RPV | Rilpivirina |
| RVP | Respuesta viral persistente |
| s4 [...] s48 | Semana 4 / 12 / 24 / 36 / semana 48 del estudio |
| SEIMC | Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica |
| sem | Semanas |
| SIDA | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida |
| SMAQ | Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación |
| STR | <i>Single Tablet Regimen</i> ("regímenes de pastilla única") |
| SQV | Saquinavir |
| TA | Tensión arterial |
| TAF | Tenofovir alafenamida |
| TAMs | Mutaciones de análogos de timidina |
| TAR | Tratamiento antirretroviral |
| TDF | Tenofovir disoproxil fumarato |
| TG | Triglicéridos |
| TLOVR | Tiempo hasta pérdida de control virológico |
| TT | Triple terapia |
| TXF | Cualquier sal de Tenofovir (TAF o TDF) |
| UDVP | Usuarios de drogas por vía parenteral |
| UI | Unidades Internacionales |
| VHC | Virus de la hepatitis C |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| µl | Microlitro |

RESUMEN

Introducción. Las estrategias de simplificación con “regímenes ahorradores de fármacos antirretrovirales” están en pleno desarrollo como vía de reducción de toxicidades en los pacientes con infección por el VIH. Evaluamos la eficacia y seguridad de una biterapia basada en inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir frente a mantener la triple terapia con nucleós(t)idos y el mismo IP/r.

Métodos. Ensayo clínico, aleatorizado, abierto, de no-inferioridad. Se incluyeron pacientes con infección por el VIH que mantenían un buen control virológico con triple terapia antirretroviral: tenofovir-emtricitabina (TDF, 300 mg; FTC, 200 mg) o bien abacavir-lamivudina (ABC, 600 mg; 3TC, 300 mg) una vez al día, más darunavir potenciado con ritonavir (DRV, 800 mg; /r, 100 mg al día). Se evaluó la eficacia a las 48 semanas (% con CV<50 cp/ml según el algoritmo snapshot de la FDA) y seguridad de mantener esta pauta frente a la simplificación a biterapia con 3TC+DRV/r con un margen de no-inferioridad del 12%. Los criterios de inclusión fueron: adultos con infección crónica por VIH, carga viral inferior a 50 copias/ml durante al menos 6 meses y triple terapia estable en el mes previo. Los criterios de exclusión fueron: resistencia documentada o posible a 3TC/FTC o DRV en caso de fracaso previo, presencia de hepatitis B activa (AgHBs+), embarazo, enfermedad que el investigador considerase limitante para el estudio.

Resultados. Se incluyeron en el análisis por intención de tratar en población expuesta 249 pacientes que habían sido aleatorizados y recibieron tratamiento del estudio: 126 en el grupo de 3TC+DRV/r y 123 en el grupo de TDF/FTC (o ABC/3TC) + DRV/r. La proporción de pacientes que mantienen CV<50 cp/ml a las 48 semanas fue de 89% (112/126) en biterapia y 93% (14/123) en triple terapia, diferencia -3,8% (IC95%: -11% a 3,4%), lo que confirma la no-inferioridad, al descartarse diferencias clínicamente relevantes (12%) en la proporción de pacientes con supresión virológica. Por datos observados, censurando los fracasos de causa no virológica, la eficacia fue del 97%

(112/116) en biterapia vs 98% en triple terapia, diferencia 1,7% (IC95% de 5,8% a 1,4%). La proporción de pacientes que mantuvieron CV<50 copias/ml en todas las determinaciones fue 89% en biterapia y 87% en triple terapia, diferencia 1,9% (IC95% de 6,2% a 10%).

En cuanto al análisis de seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre ambos regímenes. La proporción con eventos adversos graves fue la misma en ambas ramas (5%), y las discontinuaciones por efectos adversos, infrecuentes (1% en biterapia y 2% en triple terapia). No se detectaron nuevas mutaciones de resistencia en ninguno de los grupos, ni diferencias en la evolución de los CD4. No se observaron cambios significativos en los parámetros de función renal ni en el control lipídico global tras simplificar a biterapia.

Conclusión. El cambio a biterapia con 3TC+DRV/r fue no inferior en eficacia y tolerancia respecto del mantenimiento de triple terapia con TDF/FTC o ABC/3TC + DRV/r.

SUMMARY

Introduction. Simplification strategies with antiretroviral drug-sparing regimens are in full development, as a way to reduce toxicities in patients with HIV infection. We evaluated the efficacy and safety of a dual therapy based on ritonavir-boosted protease inhibitor versus maintaining triple therapy with nucleos(t)ides and the same PI/r.

Methods. Randomized, open-label, non-inferiority clinical trial. Patients with HIV infection who maintained good virological control with triple antiretroviral therapy were included: tenofovir-emtricitabine (TDF, 300 mg; FTC, 200 mg) or abacavir-lamivudine (ABC, 600 mg, 3TC, 300 mg) once a day, plus darunavir boosted with ritonavir (DRV, 800 mg; /r, 100 mg daily). Efficacy was evaluated at 48 weeks (% with VL<50 cp/ml according to the FDA snapshot algorithm) and the safety of maintaining this regimen compared to the simplification to dual therapy with 3TC+DRV/r, using a non-inferiority margin of 12%. The inclusion criteria were: adults with chronic HIV infection, viral load less than 50 copies/ml for at least 6 months and triple stable therapy in the previous month. The exclusion criteria were: documented or possible resistance to 3TC/FTC or DRV in case of previous failure, presence of active hepatitis B (HBsAg +), pregnancy, any disease that the investigator considered to be limiting for the study.

Results. 249 patients who had been randomized and received study treatment were included in the intention-to-treat analysis in exposed population: 126 in the 3TC+DRV/r group and 123 in the TDF/FTC (or ABC/3TC) + DRV/r group. The proportion of patients who maintained VL <50 cp/ml at week 48 was 89% (112/126) in dual therapy and 93% (114/123) in triple therapy, difference -3.8% (CI95%: -11% to 3.4%), confirming non-inferiority when discarding clinically relevant differences (12%) in the proportion of patients with virological suppression. By observed data, censoring failures of non-virological cause, the efficacy was 97% (112/116) in dual therapy vs 98% in triple therapy, difference 1.7% (CI95% from 5.8% to 1.4%). The proportion of patients who

maintained VL <50 copies/ml in all determinations was 89% in dual therapy vs 87% in triple therapy, difference 1.9% (CI95% from 6.2% to 10%).

Regarding the safety analysis, no significant differences were found between the two regimens. The proportion of patients with serious adverse events was the same in both branches (5%), and the discontinuations due to adverse effects were infrequent (1% in dual therapy and 2% in triple therapy). No new resistance mutations were detected in any of the groups, nor differences in the evolution of the CD4. No significant changes were observed in renal function parameters or in overall lipid control after simplifying to dual therapy.

Conclusion. Switching to dual therapy with 3TC+DRV/r was not inferior in efficacy and tolerance compared to the maintenance of triple therapy with TDF/FTC or ABC/3TC + DRV/r.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es una infección crónica que requiere para su control la administración de tratamiento antirretroviral (TAR) de por vida. Si bien desde el desarrollo de los primeros fármacos antirretrovirales se ha mejorado considerablemente el perfil de eficacia, toxicidad, formulación y posología, se demuestra que, tanto a corto como a largo plazo, los pacientes no están exentos de padecer efectos secundarios. Con una supervivencia notablemente mayor que en los inicios de la epidemia, hoy en día son motivo de preocupación tanto las comorbilidades (a veces favorecidas por el VIH), como las toxicidades asociadas al TAR; el tratamiento y la prevención de las mismas han pasado a un primer plano con impacto en la morbilidad global, la calidad de vida y el coste sanitario.

1.1. La simplificación como estrategia de reducción de toxicidades

Se han estudiado diversas estrategias para prevenir y evitar exposición a determinados efectos adversos relacionados con el TAR. Bajo el principio lógico de que la mejor manera de reducir la toxicidad es disminuir la exposición a fármacos, se planteó la simplificación a pautas con menos número de fármacos como una estrategia para evitar toxicidades. Esta simplificación supone prescindir de principios activos de la triple terapia antirretroviral sin que ello afecte al correcto control inmunoviológico.

Gracias a la evidencia científica recogida en los primeros años de la pandemia, se estableció como paradigma, que el tratamiento para la infección VIH debe constar de tres fármacos. A lo largo de las últimas dos décadas las combinaciones de 3 fármacos se han optimizado en paralelo a un próspero desarrollo farmacéutico.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleós(t)idos (ITIAN) fueron los primeros fármacos que demostraron frenar la replicación viral del VIH por su actividad sinérgica, y hoy en día siguen conformando la base universal del TAR. Sin embargo, desde el principio se identificaron efectos adversos frecuentes y graves asociados a miembros de esta amplia familia, responsables de una tasa de morbimortalidad significativa (acidosis láctica, cambios en la distribución de grasa corporal, mielotoxicidad, neuropatía, nefrotoxicidad, pérdida de densidad mineral ósea, etc.). Las primeras líneas de investigación que abordaron la simplificación surgieron de la necesidad de prevenir estas toxicidades. Las terapias “ahorradoras de nucleós(t)idos” se postularon como tratamientos que potencialmente podrían mantener un control inmunoviroológico con mejor tolerabilidad. Para asegurar la supresión viral con menos fármacos (excepción del paradigma), el TAR debía incluir un fármaco potente y escaso potencial de generar resistencias.

Los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (IP/r) tienen alta barrera genética y son capaces de controlar la replicación de virus multirresistentes con una tasa relativamente baja de efectos adversos, lo que los convirtió en una familia idónea para explorar estrategias de simplificación “libres de análogos”, especialmente al desarrollarse la segunda generación (LPV/r, DRV/r, ATV/r). Existe una amplia experiencia, que se detallará en sucesivos apartados.

Recientemente los inhibidores de integrasa (InI) dolutegravir y cabotegravir configuran un nuevo paradigma como núcleo (*core*) de prometedoras terapias ahorradoras de análogos; su potencia y robustez frente a la generación de resistencias pueden permitir combinaciones seguras de menor toxicidad frente a la triple terapia estándar, aunque aún se encuentran en fases tempranas de investigación.

Si bien se han estudiado numerosas posibilidades de reducción de fármacos en múltiples escenarios (pacientes naïve y pretratados; *switch* y fracaso virológico), los ensayos obtuvieron tasas de éxito aceptables en los siguientes perfiles de pacientes:

- Pacientes pretratados, sin fracasos previos con el IP/r de estudio, con viremia suprimida prolongada (al menos 6 meses) que acceden a terapias simplificadas basadas en IP/r para prevenir o tratar toxicidades asociadas a ITIAN.

- Pacientes en fracaso que inician una segunda línea de rescate con 2 fármacos que conservan plena actividad antiviral, de los cuales uno es un IP/r, acompañados de estrategias para reforzar la adherencia al TAR.

- Pacientes naïve que acceden a biterapias de inicio con reducción o sustitución de ITIAN por otros fármacos; hasta el presente, mejor respuesta con CV basal baja y nadir de CD4 >200.

La presente introducción analizará en profundidad el primer grupo, ya que es la población diana de nuestro estudio. Si bien hoy en día los ITIAN utilizados tienen un perfil más favorable, siguen relacionándose con un perfil de toxicidad que puede ser inaceptable en determinadas circunstancias. Un ejemplo de esto son la morbilidad cardiovascular (controvertida) de Abacavir (ABC), el daño renal y óseo con Tenofovir-disoproxil (TDF), o el acortamiento de telómeros con implicaciones en el envejecimiento celular.

1.2. Los primeros estudios de simplificación. Monoterapia con IP/r.

En el inicio de la década de 2000 se realizan los primeros estudios piloto de Monoterapia (MT) con IP/r de segunda generación. La experiencia satisfactoria con LPV/r en triple terapia (TT) así como la creciente preocupación por la morbilidad

asociada a ITIAN, impulsan a nuestro grupo y a otros investigadores a diseñar los primeros ensayos.

El diseño de los estudios incluye a una población diana muy concreta: pacientes pretratados, sin fracasos previos con el IP/r de estudio (o sin sospecha de resistencia), con viremia suprimida prolongada (al menos 6 meses), que acceden a una simplificación prescindiendo de los ITIAN para prevenir toxicidades asociadas a esta familia. Salvo algunos estudios piloto que validan la “prueba del concepto”, todos son ensayos clínicos aleatorizados. Todos los estudios son abiertos, con un seguimiento variable que se prolonga hasta 5 años.

En la Tabla 1 se resumen los resultados de los principales estudios realizados con MT basada en IP/r.

Página en blanco intencionadamente

Tabla 1. Monoterapia con LPV/r, DRV/r y ATV/r

| IP/r en MT | Ensayo clínico Autores (año) | Pauta de origen | Duración | Nº pacientes (MT/TT) | Resultados ITT (MT vs TT) | Comentarios: |
|--|--|---|------------|-------------------------|--|---|
| 80% DRV 14% LPV/r (7% otros IP/r) | PIVOT ^{1,2} Paton et al. (2015) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP/r | 3-5 años | 296 / 291 | Pérdida de opciones terapéuticas (2,1% vs 0,7%) 58% permanecen en MT al finalizar seguimiento (mediana 44 meses) | <1% desarrollaron resistencias en MT |
| | | | | | Rebote virológico más frecuente en MT (35% vs 3,2%) | Emergencia de mutación de resistencia mayor a IP (MT con ATV, I50L). |
| LPV/r | OK Piloto ³ Arribas et al. (2005) | 2 ITIAN+LPV/r | 48 semanas | 21 / 21 | 81% / 95,2% | No mutaciones mayores a IP (77I; 77I+63P en MT) |
| | OK04 ^{4,5} Arribas et al. (2009) | 2 ITIAN+LPV/r | 96 semanas | 100 / 98 | Considerando posibilidad de reintroducción de 2NRTI: 94% vs 90% a 48 sem 87% vs 78% a 96 sem Cambio de tratamiento = fracaso: 85% vs 90% a 48 sem 77% vs 77,6% a 96 sem | Blips más frecuentes en MT Mutaciones mayores a IP: 2% en ambas ramas -MT: 10F, 46I; 54V, 77I, 82A -TT: 54V, 63P, 71V, 82A |
| | KALMO ⁶ Nunes et al. (2009) | 2 ITIAN+1ITINN 2 ITIAN+IP | 96 semanas | 30 / 30 | Considerando posibilidad de reintroducción de 2NRTI: 91% vs 86% Cambio de tratamiento = fracaso: 80% vs 86,7% | No emergencia de mutaciones de resistencia a IP |
| | KALESOLO ⁷ Meynard et al. (2010) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP o IP/r 3 ITIAN | 48 semanas | 87 / 99 | Considerando posibilidad de reintroducción de 2NRTI: 91% vs 88% Cambio de tratamiento = fracaso: 84% / 88% | Más frecuente viremia de bajo nivel en MT |

ITT: *intention-to-treat* (análisis por intención de tratar); MT: Monoterapia; TT: Triple terapia. Blip: cualquier CV≥50 cp/ml (y <400) con recuperación del control virológico posterior sin cambios en el tratamiento.

| | | | | | | |
|-------|---|---|------------|-----------|---|--|
| DRV/r | MONET ⁸⁻¹⁰ Arribas et al. (2010) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP/r | 48 semanas | 127 / 129 | Considerando posibilidad de reintroducción de ITIAN: 93,5% vs 95,1% (84% vs 83,5% a 144 semanas) Cambio de tratamiento = fracaso ITT: 84,3% vs 85,3% Cambio de tratamiento = fracaso por protocolo: 86,2% vs 87,8% Seguimiento a largo plazo, con diferencias significativas en ITT a 96 sem (74,8% vs 80,6%) y 144 sem (69% vs 75%) si se considera cambio de tratamiento = fracaso | 1 paciente de cada brazo desarrolla resistencias a IP: - L33F en MT - M184V, V821T, L90M en TT |
| | MONOI ANRS 136 ^{11,12} Katlama et al (2010) Valantin et al (2012) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP/r 3 ITIAN | 96 semanas | 106 / 105 | Por protocolo 94.1% vs 99% a 48 sem ITT 87,5% vs 92% Viremia de bajo nivel mantenida más frecuente en MT (con CV<50 mantenida 59% vs 70%). | No emergencia de mutaciones de resistencia a DRV o ITIAN Considerar protocolo con 48 semanas de DRV/r BID |
| | PROTEA ¹³⁻¹⁵ Antinori et al. (2015) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP/r 2 ITIAN+InI | 96 semanas | 137 / 136 | Considerando posibilidad de reintroducción de ITIAN por ITT: 92% vs 96,3% a 48 sem Cambio de tratamiento = fracaso ITT: 86,1% vs 94,9% a 48 sem (IC95% -15,5; -1,8) | No emergencia de mutaciones de resistencia a DRV o ITIAN |
| ATV/r | ATARITMO ¹⁶ (brazo único) Vernazza et al. (2007) | 2 ITIAN+ITINN 2 ITIAN+IP IDV/r en MT 3 ITIAN | 24 semanas | 30 | 2 fracasos virológicos (7%) Riesgo de penetrancia y replicación de VIH en LCR (n=3 con CV en suero indetectable) | No emergencia de mutaciones de resistencia en los FV |
| | Estudio Sueco ¹⁷ (brazo único) Karlström et al. (2007) | 3 ITIAN 2 ITIAN+ITINN | 72 semanas | 30 | 5 fracasos en semanas 12-16 del estudio, de 15 pacientes reclutados (33%); interrupción prematura del estudio | No emergencia de mutaciones de resistencia en los FV |
| | ACTG 5201 ¹⁸ (brazo único) Wilkin et al. (2009) | 2 ITIAN+IP o IP/r | 48 semanas | 36 | 4 fracasos virológicos (probabilidad de éxito virológico 88%) | No emergencia de mutaciones de resistencia en FV |
| | OREY ¹⁹ (brazo único) Pulido F et al. (2009) | 2 ITIAN+ATV/r | 48 semanas | 61 | Supresión virológica <400 cp/ml en 79%; FV al menos 14%. | Emergencia de resistencia mayor a IP en 1/7 |
| | MODAT ^{20,21} Castagna et al. (2014) | 2 ITIAN+ATV/r | 96 semanas | 51 / 52 | Interrupción prematura por fracaso en MT (28% vs 3,9%), especialmente con CV basal >100.000, nadir CD4 <350 y co-infección por VHC | No emergencia de mutaciones de resistencia en FV |

1.2.1. Monoterapia con LPV/r.

Los **estudios OK** (*“Only Kaletra”*) aportaron los primeros datos de seguridad y eficacia de la MT en un amplio grupo de pacientes.³⁻⁵ Los participantes eran aleatorizados a seguir con su TAR previo (TT con LPV/r, la gran mayoría acompañado de AZT/3TC o d4T/3TC) o simplificar a MT con LPV/r. Los resultados del primer estudio piloto a 48 semanas con una eficacia del 81%, y como dato más importante, la ausencia de selección de resistencias en caso de fracaso, confirmó como segura esta estrategia y permitió continuar en esta línea.³

En el diseño de los sucesivos estudios se contempló la posibilidad de reintroducción de ITIAN en caso de fracaso virológico (CV>500 cp/ml) o en caso de viremia de bajo nivel mantenida (3 determinaciones de CV 50-500 cp/ml en 2 meses, sin posibilidad de genotipo de resistencias en este caso).^{4,5} Este ajuste da lugar a análisis estadísticos complementarios, como son análisis por intención de tratar donde la intensificación con ITIAN no se considera fracaso (en tanto que no hay pérdida de opciones terapéuticas); análisis por intención de tratar donde cualquier cambio sobre el TAR asignado en la aleatorización supone un fracaso; y análisis de datos observados o por protocolo, considerando fracaso solo los repuntes virológicos confirmados.

Las conclusiones que se pueden extraer son:

1. En pacientes seleccionados (sin fracaso a LPV/r previamente) con buen control virológico previo (al menos 6 meses), la simplificación a MT con LPV/r es una opción eficaz; el esquema simplificado consigue mantener la supresión virológica en un 75-80% de los pacientes a 96 semanas.
2. La eficacia de la MT con LPV/r es ligeramente menor que el mantenimiento de la TT (blips, viremia de bajo nivel mantenida) pero sin selección de resistencias a LPV/r o a los ITIAN acompañantes.
3. La adherencia es un factor importante de éxito con un régimen simplificado.

4. El nadir de CD4 bajo se asocia a fracaso de la MT en mayor proporción.²²
5. Las tasas de discontinuación por toxicidad fueron mayores en TT, en cuanto que los nucleósidos basales se relacionaban con este efecto (AZT, ddI, d4T).
6. La MT con LPV/r es tan eficaz como la TT si se contempla la posibilidad de reintroducir ITIAN en caso de pérdida de supresión virológica, lo que permite su utilización sin pérdida de opciones terapéuticas.

1.2.2. Monoterapia con DRV/r.

Dos grandes estudios propusieron como hipótesis la no-inferioridad de DRV/r en MT respecto a mantener la TT con este fármaco (**MONET y MONOI**).^{8,11} Con la experiencia de los ensayos previos de MT con LPV/r, se contemplaron desde el inicio protocolos y análisis diferenciales considerando el cambio de tratamiento (intensificación con ITIAN o reintroducción del TAR previo en caso de viremia persistente o intolerancia) como éxito o fracaso, además de proporcionar un seguimiento a largo plazo (hasta 144 semanas).¹⁰ El protocolo de ambos estudios es notablemente diferente, aunque comparten algunas conclusiones relevantes.

Ambos son ensayos clínicos aleatorizados y abiertos, para pacientes en TT basal con 2 ITIAN y 1 ITINN o 1 IP/r (en el caso del MONOI también se admitía TAR con 3 ITIAN), todos naïve para DRV/r y sin fracaso virológico a IP. El estudio MONET incluía a pacientes con CV<50cp/mL al menos 6 meses, y el MONOI a pacientes con CV<400cp/mL al menos 18 meses.

En la tabla 2 se detalla el TAR de los participantes al inicio de cada ensayo, donde se aprecian diferencias de proporción tanto en el tercer agente como en la combinación de ITIAN. En el MONET un 84% recibían ITIAN que hoy en día consideramos de primera línea (53% con TDF), mientras que en el MONOI hasta un 34% recibían AZT en su TAR (TDF en un 33%).

Tabla 2. TAR basal previo a la simplificación en los estudios MONET y MONOI

| | | MONET | MONOI |
|------------|-----------------|-------|-------|
| 3er agente | 2 ITIAN + ITINN | 43% | 19% |
| | 2 ITIAN+IP | 57% | 69% |
| | 3 ITIAN | - | 10% |
| ITIAN | TDF/XTC | 53% | 33% |
| | ABC/3TC | 31% | 16% |
| | AZT/3TC | 10% | 24% |

El diseño del MONET era sencillo: los pacientes eran aleatorizados a recibir TT con DRV/r QD (800/100 mg) y 2 ITIAN optimizados en Día 0 del estudio, o bien MT con DRV/r QD. En cambio, el diseño del MONOI incluye una fase de *lead-in* con 8 semanas de 2 ITIAN con DRV/r BID (1200/200 mg) previa a la aleatorización, seguida de 48 semanas de TT con DRV/r BID vs MT con DRV/r BID, y un segundo cambio a TT con DRV/R QD (800/100 mg) vs mantener la MT con DRV/r QD, respectivamente, hasta la semana 96.

Para la interpretación de resultados, el protocolo del MONET define el límite inferior del IC95% para la diferencia en -12% a 48 semanas; el MONOI establece un valor de delta de -10% en un IC 90% a 48 semanas. El buen control virológico se establece en CV<50 cp/ml en el MONET y CV<400 cp/ml en el MONOI.

En el estudio MONET, el objetivo principal define diferencias entre TT y MT a 48 semanas. Se demostró la no inferioridad en todos los análisis: si “reemplazo = fracaso” el IC95% para la diferencia fue de -9,9% a +8,8% en ITT y de -10,1% a +6,8% por protocolo; si “control virológico tras cambio = éxito”, el IC95% para la diferencia fue del -7,4% a +4,2%. Adicionalmente, se realizó un análisis complementario a 96 semanas, donde en cambio, no se pudo demostrar la no inferioridad de la MT: si “reemplazo =

fracaso”, la diferencia entre TT y MT es del de -5,8% (IC95% [-16% a +4,4%]); si se contempla como éxito la resupresión viral tras la reintroducción de ITIAN, la diferencia es de +1,4% (IC95% [-5,5% a +8,3%]. Por lo tanto, se establecen diferencias significativas en el supuesto de cambio de tratamiento por repunte viral.¹²

Un análisis multivariante estableció que la coinfección por el virus de la hepatitis C era un factor asociado a mayor fracaso virológico; el grupo de MT tenía una mayor representación de este subgrupo de pacientes.

El estudio MONOI no pudo demostrar la no inferioridad con los márgenes establecidos a 48 semanas en el análisis por ITT, con diferencias entre TT y MT en IC90%: -11,2% a +2,1%; en cambio, no encontró diferencias significativas en el análisis por protocolo, donde el IC90% fue de - 9,1 a -0,8%. En un segundo análisis considerando el dintel de supresión virológica en 50 cp/ml, ninguno de los análisis (ITT, por protocolo) son capaces de demostrar la no inferioridad.

En el análisis multivariante, la adherencia al TAR y la viremia basal >100.000 cp/ml (antes de cualquier TAR) fue predictor de fracaso de la MT. Todos los pacientes con CV basal 50-400 cp/ml en el momento de inclusión tuvieron al menos otra viremia >50 cp/ml durante el estudio.

Las conclusiones que se pueden establecer de los resultados de ambos estudios (MONET y MONOI) son ²³:

1. La comparabilidad entre ellos es muy difícil, en cuanto que difieren en el criterio de inclusión (dintel de <50 cp/ml o <400 cp/ml), proponen esquemas terapéuticos con dosis de DRV/r diferentes (QD o BID), incluyen participantes con TAR de inicio no equiparable y publican análisis estadísticos de acuerdo a sus objetivos propios (definición de éxito o fracaso virológico, valor delta, tiempo de seguimiento, estratificación, posibilidad de reintroducción de ITIAN).

2. De acuerdo con el estudio MONET, con datos a largo plazo, la MT con DRV/r es no inferior a la TT si se contempla la posibilidad de intensificación con ITIAN o reintroducción del TAR basal (y en ocasiones, perfeccionando la adherencia manteniendo la MT). En cambio, se demuestra en ambos estudios que existen diferencias significativas con mayor probabilidad de replicación viral mantenida en los pacientes que reciben MT con DRV/r. Si basalmente los pacientes presentan 50-400 cp/ml (MONOI), tienen más probabilidad de nuevo repunte viral en MT.
3. El riesgo de desarrollar resistencias es mínimo en MT, contando un número de pacientes amplio sumando los dos ensayos.²⁴
4. En el análisis multivariante, la coinfección por el virus de la hepatitis C fue un factor predictor de pérdida de supresión viral en todos los grupos de tratamiento. Además, se confirma que la carga viral basal de VIH elevada y la adherencia insuficiente son también factores desfavorables para el control virológico, y, por el contrario, el cumplimiento terapéutico es predictor de éxito virológico.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo **PROTEA**^{14,15} de diseño similar al MONET y con seguimiento de 96 semanas, aunque con un periodo de inducción con 2ITIAN optimizados + DRV/r, previo a la aleatorización. Cabe resaltar que incluyeron pacientes con TAR en 1ª o 2ª línea (combinaciones con IP/r, ITINN o InI), siendo imprescindible la supresión viral en el año previo a su participación y recuento basal de CD4 >200, además de un nadir de CD4 >100. Para el análisis estadístico utiliza el algoritmo “snapshot” propuesto por la FDA.

Las aportaciones de este estudio, con los resultados obtenidos de acuerdo con su objetivo principal en la semana 48 son:¹⁴

1. La MT no pudo demostrar la no inferioridad respecto a la TT en el análisis primario por ITT, donde cualquier cambio supone un fracaso (86,1% vs 94,9%, IC95% [-15,5 a -1,8]). El análisis que permite el cambio de TAR en caso de repunte viral con MT obtiene un IC95% -9,7 a +1,2, mostrando la no inferioridad de la monoterapia.
2. Se observó una mayor proporción de fracasos en MT en pacientes con nadir de CD4 <200, siendo este un factor predictor.
3. No hubo diferencias en la función neurocognitiva entre ambos grupos; sin embargo, se observa la misma asociación desfavorable con el nadir de CD4<200, con 2 casos de escape viral en LCR en MT (uno de ellos con encefalomiелitis).
4. La tasa de efectos adversos fue baja globalmente; los más frecuentes en MT consistieron en problemas gastrointestinales y elevación de cifras de colesterol tras la interrupción de TDF.

En el análisis realizado a 96 semanas de seguimiento se mantienen las mismas conclusiones. Cabe destacar que, realizado un análisis específico con pacientes cuyo nadir de CD4 es >200, se demuestra la no inferioridad.¹⁵

1.2.3. Monoterapia con ATV/r.

La prueba de concepto de MT con ATV/r fue más breve, ya que los resultados preliminares de los primeros estudios alertaron de la posibilidad de mayor fracaso y, de forma más importante, de emergencia de resistencias con este IP/r.

Los estudios de brazo único en MT: **ATARITMO**, **estudio sueco**, **ACTG5201**, **OREY**¹⁶⁻¹⁸; y finalmente el ensayo clínico comparador de TT y MT con ATV/r **MODAT**²⁰, concluyeron que:

1. Hasta un 30% de los pacientes en MT fracasan con >50-400 cp/ml, en muchos casos de forma temprana (primeras 24 semanas desde la simplificación).
2. Existe la posibilidad de selección de resistencias a IP/r: dos casos documentados en el estudio OREY (1 de los 7 fracasos confirmados en las 48 semanas del estudio, además de otro en un periodo posterior).
3. Nuevamente se confirman como factores predictores de fracaso la CV basal >100.000 cp/ml, nadir de CD4 <350 y co-infección por VHC.
4. La hiperbilirrubinemia puede suponer una limitación adicional en cuanto a tolerabilidad.
5. En el estudio ATARITMO además se comunicó la posibilidad de compartimentalización y replicación del VIH en LCR (viremia detectable en pacientes con buen control virológico en plasma).

Por estas razones, no se continuó investigando en esta línea, por considerar que compromete la seguridad de los pacientes con buen control virológico y puede condicionar la ineficacia de opciones futuras de tratamiento.

1.2.4. Monoterapia con IP/r: estudio PIVOT y Metaanálisis.

La MT ha originado debate entre los clínicos e investigadores en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos. Se publicaron varios meta-análisis para analizar de forma conjunta los estudios de monoterapia con IP/r en materia de simplificación, aunque a veces con estudios de difícil comparabilidad; finalmente en 2015 se publica el estudio PIVOT, que actualiza la evidencia en este campo.

Un primer meta-análisis publicado en 2011 incluye 10 ensayos con una población de estudio total de 1.189 pacientes (590 en MT); se utilizó un criterio conservador (todo fracaso en MT es fracaso permanente) y análisis por ITT y tratamiento observado.²⁵ Este meta-análisis confirmó que la MT se asocia a mayor riesgo de pérdida de supresión virológica, con diferencia máxima en el riesgo absoluto de fracaso virológico

con MT a 48 semanas del 13% en el peor escenario. No hubo mayor riesgo de selección de resistencias en MT. Se observa una tendencia de discontinuación de TAR ligado a la peor tolerabilidad de la TT. El número total de casos de sida o muerte fue muy bajo.

En 2013 se presentó otro meta-análisis que incluyó 6 ensayos clínicos (446 pacientes con LPV/r y 511 con DRV/r).²⁶ La diferencia entre MT y TT se estima en -5,6% (IC95% [-10,7% a -0,4%] a favor de la TT si se considera cualquier repunte viral >50 cp/ml como fracaso. Si el cambio de TAR permite el control virológico eventualmente, la diferencia se estima en +3,2% (IC95% [-1,4 a +7,7%]), con tendencia sin significación estadística a favor de la MT. Se puede concluir con este análisis que la MT se asocia con mayor probabilidad a una pérdida de control virológico, con diferencias estadísticamente significativas pero de pequeña magnitud, siendo la situación reversible y en ningún caso a expensas de desarrollo de resistencias al IP/r.

El ensayo clínico **PIVOT** (*Protease inhibitor monotherapy versus ongoing triple-therapy trial*) se diseñó con el objetivo de despejar dudas con un seguimiento a muy largo plazo en un amplio número de pacientes bajo un protocolo homogéneo.^{1,2} El esquema de seguimiento es un buen reflejo de la práctica clínica habitual, con permisividad para realizar cambios por fracaso, toxicidad o conveniencia; además la elección del IP/r para cada paciente aleatorizado a MT se realizaba bajo el criterio del investigador (80% fue DRV/r, 14% LPV/r). Como parámetros de seguridad se excluyeron pacientes con CD4 <100, además de pacientes con elevado riesgo cardiovascular o hepatitis C subsidiaria de tratamiento. La preservación de opciones terapéuticas fue el objetivo primario propuesto en el estudio.

La conclusión principal, que parece esclarecer definitivamente el panorama de la simplificación basada en MT con IP/r, podría resumirse así: en pacientes seleccionados en la práctica clínica habitual es una alternativa segura a largo plazo ya

que mantiene la no inferioridad con respecto a la TT en virtud de preservar las opciones terapéuticas; la pérdida de supresión viral es más frecuente en MT (35% frente a 3,2%, $p<0,001$) pero sin diferencias en el objetivo primario (2,1% frente a 0,7%, $p=0,85$). Las mutaciones emergentes no afectaban al rendimiento del IP/r (eran adquiridas antes de la simplificación). Los efectos adversos grado 3-4 tuvieron mayor incidencia en la rama de TT; no se encontraron diferencias en rendimiento neurocognitivo. En el subanálisis económico, la MT fue coste-efectiva con respecto a mantener la TT.

Tras la publicación del estudio PIVOT, se realizaron dos meta-análisis que lo incluyen:

-En 2014 se presenta un trabajo en la reunión de Glasgow que incluye 10 ensayos (5 con LPV/r, 4 con DRV/r, y el PIVOT con cualquier IP/r, n total=1964 pacientes): tasas de supresión virológica de 76% en MT vs 82% en TT, cambiando la tendencia cuando se contempla la intensificación (87% vs 85%); no hay diferencias en estudios neurocognitivos dirigidos, con cifras muy bajas de escape viral en LCR. No se detectaron diferencias en la aparición de resistencias (11/973 [1,1%] en MT vs 7/991 [0,7%] en TT).²⁷

-En 2016 se publica un nuevo meta-análisis que incluye 13 estudios aleatorizados con una $n=2303$ pacientes (LPV/r $n=829$, DRV/r $n=784$, ATV/r $n=103$, cualquier IP/r $n=587$). Cuando se considera “cambio = fracaso” se demuestra la inferioridad de la MT, con diferencia estimada en -8.3%, IC95% [-11.9 a -4.8%], que se neutralizan cuando la intensificación es incluida en el análisis, con diferencia estimada en 0.5%, IC95% [-2.5 a 3.6%]; no se detectó un mayor riesgo de resistencias y se llega a la misma conclusión en el subestudio neurocognitivo.²⁸

Por lo tanto, la actualización con los nuevos estudios viene a confirmar la misma idea de inferioridad de la MT para el control virológico respecto a la TT, aunque sin pérdida de opciones terapéuticas. La limitación principal es la ausencia de ciego, la disparidad

de criterio entre estudios para definir “ITT pura” y “permisividad de intensificación con ITIAN” (además de seguimiento variable a largo plazo) y la diferencia entre métodos de análisis utilizados (TLOVR y curvas de Kaplan-Meier, snapshot de FDA).

1.2.5. Experiencia de MT con IP/r en cohortes en práctica clínica habitual.

La posibilidad de extrapolar los datos obtenidos en los ensayos clínicos a la práctica clínica habitual ha llevado a muchos clínicos a publicar sus experiencias de cohortes en MT con IP/r. La gran mayoría son estudios retrospectivos, sin grupo control y con criterios de selección menos rigurosos (la simplificación como opción de cambio necesario ante una toxicidad real).

La cohorte andaluza presentó su cohorte en el XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas en 2013, con una cohorte de 986 pacientes en MT (DRV/r: 57,6%, LPV/r: 42,4%) con seguimiento de 2 años, en el que 81,5% se mantuvieron con la MT sin diferencias entre LPV/r o DRV/r. La presencia de fracaso virológico previo con IP/r no comprometió la eficacia de la pauta de MT (en ausencia de mutaciones previas al IP/r en MT). La emergencia de resistencias mayores a IP fue del 6,6%.²⁹ Posteriormente la misma cohorte amplió estos resultados con 1060 pacientes. Aclaran que, de ellos, 205 habían tenido fracaso virológico previo con IP/r sin emergencia de mutaciones a este fármaco, y que 90 pacientes tenían terapias complejas por otras mutaciones de resistencia. En el análisis por ITT se mostró una efectividad a 96 semanas del 79,3% (fracaso virológico con CV-VIH >200 cp/ml). La eficacia virológica (PPP) fue del 91,5%. En 49 de los 74 pacientes que tuvieron un fracaso virológico se pudo obtener un genotipo viral, y de ellos, 4 pacientes (4/49, 8,1%) desarrollaron nuevas resistencias mayores al IP/r.³⁰ Se confirmó la ausencia de relación con fracaso virológico previo con IP, así como con el tiempo de supresión virológica previo, nadir de CD4 o co-infección por el VHC.

La cohorte andaluza centró su atención en los pacientes con el IP/r más utilizado en el presente, DRV/r. Publicó sus resultados concretos para el subgrupo de pacientes en MT con DRV/r (n=604), que contempla casos de coinfección con VHC (33%) y nadir de CD4 <200 (41%). Se prescribió la MT bajo el criterio mayoritario de simplificación, logrando mantener la MT en un 84% de los pacientes, con un 4,8% de fracaso virológico (>200 cp/ml) y 3,6% de viremia de bajo nivel persistente (50-200 cp/ml).³¹

El grupo PIMOCS analizó una cohorte de 664 pacientes (435 con DRV/r). Un 78% de los pacientes estaban libres de fracaso terapéutico tras una mediana de seguimiento de 16 meses, con diferencias a favor de DRV/r. En cuanto a la tasa de supresión virológica, se mantuvo en un 88% de pacientes (seguimiento de 12 meses), sin diferencias entre DRV/r o LPV/r. El nadir de CD4 y el tiempo de supresión virológica anterior a la MT fueron factores pronósticos independientes. El cambio entre IP/r en MT no se consideraba como fracaso.³²

Una cohorte catalana publicó en 2007 sus datos de MT con LPV/r (n=51), donde un 74,5% de los pacientes permanecían en MT a las 48 semanas.³³ Un equipo clínico liderado por los mismos autores presentó posteriormente su cohorte en MT con DRV/r (n=95), con fracaso virológico en 9,8% a 48 semanas (ligado a pobre adherencia en casi la mitad de los casos); todos ellos fueron rescatados bien con los mismos ITIAN, nuevas pautas o reforzando adherencia.³⁴

Una cohorte valenciana documentó la eficacia y seguridad de la estrategia (n=60), aunque sí encontró diferencias a favor de DRV/r respecto a LPV/r.³⁵

Otro estudio publicado en 2013 intentó comparar de forma directa ambos fármacos (MT con DRV/r frente a MT con LPV/r); el estudio fue interrumpido de forma prematura por ausencia de sujetos elegibles tras 192 semanas (n=73). No se encontraron diferencias significativas a 48 semanas (aunque con potencia insuficiente para

demostrar no-inferioridad), con una tendencia a mejor tolerabilidad gastrointestinal con DRV/r.³⁶

1.3. Evolución de las estrategias de simplificación. Biterapia con IP/r.

En la década de 2010 el panorama evoluciona, con disponibilidad amplia de nuevos fármacos que permiten investigar nuevas estrategias de simplificación a pautas con menos de 3 fármacos. Teniendo en cuenta los datos presentados con MT basada en IP/r, el objetivo de las nuevas estrategias sigue siendo preservar las opciones de tratamiento y reducir toxicidades potenciales del TAR, pero con un beneficio adicional: incrementar la potencia antiviral (superar la limitación para mantener el control virológico) y poder beneficiar a subgrupos de pacientes con mayor tasa de fracaso (co-infección con hepatitis C, bajo nadir de CD4, CV basal elevada).

Múltiples combinaciones de fármacos han sido exploradas para componer biterapias (BT); la mayoría de los estudios proponen “regímenes ahorradores de análogos”, o “ahorradores de TDF o de ABC”, por las mismas razones expuestas en el inicio de esta introducción.³⁷ De todas ellas, hemos centrado nuestra atención hacia las combinaciones con lamivudina.

La lamivudina (3TC) es un análogo de nucleósido con perfil de eficacia y toxicidad muy favorables y bajo coste (disponibilidad de fármaco genérico). Su contribución en el control de la replicación viral parece importante, como inhibidor de la transcriptasa inversa. Estudios presentados recientemente analizaron la combinación de 3TC con LPV/r (estudio OLE) y con ATV/r (estudios ATLAS piloto, SALT y ATLAS-M), demostrando la no-inferioridad de estas biterapias (frente a mantener la triple terapia convencional).³⁸⁻⁴⁴ No se encontraron diferencias en el control virológico. La simple adición de lamivudina parece controlar la viremia de bajo nivel (blips, fracasos virológicos) que desfavorecía a la MT.

En la Tabla 3 se exponen los principales resultados de estos estudios.

Tabla 3. Biterapia con lamivudina más LPV/r y ATV/r

| 3TC+IP/r | Ensayo clínico Autores (año) | Pauta de origen | Duración | Nº pacientes (BT/TT) | Resultados ITT (BT vs TT) | Comentarios |
|-----------|--|---|----------|-------------------------|--|--|
| 3TC+LPV/r | OLE study ³⁸ Arribas et al (2015) | 2ITIAN+LPV/r | 48 sem | 123/127 | <p>Respuesta terapéutica (por ITT, TLOVR): 87,8% vs 86,6% Diferencia -1,2% [IC95% de -9,6 a 7,3] (fracaso = 2CV>50 cp/ml, sida, muerte, cambio, discontinuación, pérdida de seguimiento)</p> <p>Respuesta virológica (por protocolo): 97,3% vs 97,3% Diferencia <0,1% [IC95% de -5,1 a 5,3]</p> <p>Respuesta virológica y sin blips por ITT: 87,3% vs 87,6% Diferencia 0,3% [IC95% -8,3 a 8,9]</p> | <p>3 fracasos virológicos por brazo, sin mutaciones de resistencia emergentes (se documenta K103N y M184V en rebote virológico de paciente en BT, mutación preexistente).</p> <p>12 pacientes con blips en cada brazo del estudio (10% vs 10%)</p> |
| | ATLAS piloto (brazo único) ^{39,40} Mondi et al (2015) | 2ITIAN+ATV/r | 144 sem | 40 | <p>77,5% (fracaso = 2CV>50 cp/ml o 1CV>1000 cp/ml, muerte, discontinuación o cambio)</p> | <p>2 fracasos virológicos (sin resistencias, ambos recuperan supresión virológica con misma pauta), 1 caso con blips recurrentes</p> |
| 3TC+ATV/r | SALT ^{41,42} Pérez-Molina et al (2015) | <p>2ITIAN+ITINN (33%) 2ITIAN+IP/r (65%) (2 ITIAN + InI o CCR5)</p> <p>(periodo de inducción: 4 sem- 2ITIAN+ATV/r)</p> | 96 sem | 143/143 | <p>Respuesta virológica (por protocolo, TLOVR): 84% vs 78% a 48 semanas Diferencia 6% [IC95% de -5 a 16] (fracaso= 2CV>50 cp/ml, discontinuación por efecto adverso, pérdida de seguimiento)</p> <p>Respuesta virológica (por ITT, snapshot): 77% vs 76%</p> <p>Tasa de blips: Al menos 1 blip: 15% vs 17% 2 blips no consecutivos: 3% vs 4%</p> | <p>6 fracasos en BT (4%) y 4 fracasos en TT (3%) a 48 sem (9 en BT y 5 en TT a 96 sem)</p> <p>1 mutación emergente en TT (M184V)</p> <p>Efecto adverso más relevante: hiperbilirrubinemia</p> |
| | ATLAS-M ^{43,44} Giambenedetto et al (2015) | 2ITIAN+ATV/r | 96 sem | 133 / 133 | <p>Respuesta terapéutica (por ITT): 89,5% vs 79,7% a 48 semanas Diferencia 9,8% [IC95% de 1,2 a 18,4] (fracaso = FV, cambio, discontinuación por efecto adverso, pérdida de seguimiento)</p> | <p>2 fracasos virológicos en BT (1 en visita de aleatorización) y 6 en TT a 48 sem; superioridad de BT a 96 sem (+3 fracasos en TT).</p> |

ITT: *intention-to-treat* (análisis por intención de tratar); BT: Biterapia; TT: Triple terapia

1.3.1. Biterapia 3TC+LPV/r. Estudio OLE.

El estudio OLE seleccionó pacientes en tratamiento estable con LPV/r, con buen control en los 6 meses previos a su inclusión (CV<50 cp/ml) y sin fracaso o resistencia documentada a 3TC/FTC y LPV/r. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el nadir de CD4 (mayor o menor de 100/ μ L) y el tiempo de indetectabilidad previo (más o menos de 1 año). Durante este ensayo abierto se administró lamivudina en pauta QD y LPV/r en pauta BID.³⁸

El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad de la pauta simplificada con 3TC+LPV/r en un seguimiento de 48 semanas (margen de no inferioridad 12%), analizando el porcentaje de pacientes libres de fracaso por ITT (fracaso = 2 determinaciones de CV de VIH >50 cp/ml, evento sida, muerte, cualquier cambio de pauta o discontinuación, pérdida de seguimiento).

Los ITIAN en la selección (y, por tanto, la combinación de nucleós(t)idos que se mantuvo durante el estudio en la rama de TT) fueron: TDF/FTC en un 60% y ABC/3TC en 28%.

Los resultados confirmaron la no inferioridad de la biterapia 3TC+LPV/r por ITT, con respuesta terapéutica del 86,6% en TT y 87,8% en BT (diferencia -1,2% [IC95% de -9,6 a 7,3]). Los pacientes libres de fracaso virológico por protocolo fueron 97,3% en cada rama (diferencia <0,1% [IC95% de -5,1 a 5,3]).

De estos 6 fracasos virológicos observados (3 en cada brazo del estudio) y 24 casos de blips (12 en cada brazo), hubo una única CV de VIH >600 cp/ml, Solo fue posible amplificar y determinar genotipo en 4 de estos pacientes (2 en cada brazo), sin detectar mutaciones emergentes (en un paciente de rama dual con fracaso previo con TDF/3TC/EFV, se detectaron las mutaciones K103N y M184V, comprobando mediante estudio retrospectivo su preexistencia [inadvertida] antes de su inclusión en el estudio).

Se realizó un análisis específico de “ausencia de blips y respuesta virológica en todas las visitas del seguimiento”, para estimar si existían diferencias de potencia entre ambas pautas en el mantenimiento del control virológico. En el análisis por ITT modificado, el 87,3% en BT y el 87,6% en TT mantuvieron un control virológico absoluto (diferencia 0,3% [IC95% -8,3 a 8,9], no significativa).

La tasa de efectos adversos grado 3-4 o que condujeran a la discontinuación, así como la incidencia de efectos adversos graves (no asociados a la pauta de TAR) fueron bajas, demostrando la tolerabilidad favorable de ambas pautas. No obstante, se trataba de pacientes que ya toleraban LPV/r en el momento de la inclusión. Los únicos cambios relevantes se asociaron a simplificaciones desde TT que contenían TDF: un pequeño incremento de la tasa de filtrado glomerular, a favor de la biterapia, y un incremento significativo de Col-LDL en el mismo brazo de estudio.

La conclusión que se establece con los resultados del estudio OLE, es que la biterapia de simplificación 3TC+LPV/r en pacientes con buen control virológico previo parece tan efectiva y bien tolerada como una triple terapia de 2 ITIAN+LPV/r. A diferencia de los estudios de MT con LPV/r, el régimen de simplificación con lamivudina no se asocia a pérdida de control virológico. A pesar de la baja barrera genética de 3TC, no se detectaron resistencias emergentes a ningún fármaco, por lo que se preservan opciones futuras de TAR. No obstante, los autores admiten que un tiempo de seguimiento más prolongado sería prudente para confirmar este dato y establecer los beneficios potenciales a nivel óseo, renal y cardiovascular. La coformulación 3TC+LPV/r podría resultar una opción atractiva además de ser probablemente, más coste-efectiva.

1.3.2. Biterapia 3TC+ATV/r. Estudios ATLAS y SALT.

El estudio **ATLAS piloto** (brazo único con 3TC+ATV/r) se propuso demostrar de forma preliminar la seguridad y efectividad de esta biterapia en una cohorte de 40

pacientes.^{39,40} El seguimiento prolongado (144 semanas) aporta a nuestra literatura algunos datos de interés:

- 9 fracasos según definición del protocolo: 2 fracasos virológicos (semanas 48 y 53) y un caso adicional de blips recurrentes, con una tasa global de fracaso del 22,5%. En ningún caso se detectaron resistencias emergentes.
- Se observó un aumento significativo de Col-T, HDL y LDL, además de un incremento en la tasa de Filtrado Glomerular estimado (FGe), mejoría de la densidad mineral ósea, sin cambios en la función neurocognitiva. Un 97,5% de los pacientes interrumpieron TDF a la entrada en este estudio. Entre los efectos adversos más relevantes destacan los cólicos renoureterales, posiblemente asociados a atazanavir.

Estos resultados favorables dieron pie a seguir en esta línea de investigación con ensayos clínicos aleatorizados.

El **estudio SALT** reclutó pacientes con triple terapia antirretroviral estable (permitidas las combinaciones con ITINN, IP/r, InI o CCR5, si bien la práctica totalidad de los pacientes recibían como tercer agente un fármaco de las dos primeras familias [1/3 ITINN y 2/3 IP/r]; solo un 39% recibían ATV/r con anterioridad), sin fracaso virológico previo y sin resistencia documentada a los fármacos del estudio. El protocolo del estudio contempló un periodo de transición de 4 semanas con ATV/r + 2 ITIAN optimizados (elegidos por cada investigador) para evitar potenciales sesgos por interacción farmacológica (ej. *switch* de ITINN a ATV/r); tras este periodo de inducción, los pacientes aleatorizados a recibir biterapia con 3TC+ATV/r pasaban a simplificar su TAR (brazo control 2 ITIAN+ATV/r). La aleatorización fue estratificada según estado de coinfección por VHC activa y el tratamiento previo (tercer fármaco del TAR en el momento de la selección y uso de TDF). Se definió fracaso virológico (2 determinaciones consecutivas de CV>50 cp/ml) pero se consideraron además los

fracasos por pérdida de seguimiento o cambio de TAR. Los pacientes en triple terapia recibían principalmente TDF/FTC (71%) y ABC/3TC (23%), si bien con anterioridad recibían TDF hasta un 81% (y ABC un 15%).

El objetivo primario fue la respuesta virológica en población por protocolo (análisis TLOVR, población expuesta al fármaco sin desviaciones de protocolo mayores) en la semana 48 (margen de no inferioridad 12%): se obtuvo en un 84% de pacientes en biterapia y en 78% de controles en triple terapia (diferencia 6% [IC95% -5 a 16%]), demostrando la no-inferioridad.⁴¹

Se realizaron análisis secundarios en la población por ITT (TLOVR y snapshot de la FDA, con inclusión de todos los sujetos aleatorizados), concluyendo de igual forma la no-inferioridad. Un 15% y un 17% de los pacientes en BT y TT, respectivamente, tuvieron al menos un blip (ningún paciente presentó más de 2 blips). Las tasas de fracaso virológico fueron bajas en los dos grupos (6 en la rama dual, 4 en triple terapia), y en casi todos los casos con viremias de bajo nivel (<200 cp/ml), permitiendo amplificar muestra en solo 2 pacientes. Se detectó un único caso de emergencia de resistencias en el brazo de triple terapia (M184V). Adicionalmente, con un seguimiento global de 96 semanas se detectaron 3 fracasos más (2 en BT y 1 en TT), sin emergencia de resistencias.⁴²

La tasa de efectos adversos graves (no relacionados con la medicación del estudio) y de efectos adversos grado 3-4 (hiperbilirrubinemia) fue equiparable en ambos grupos. La interrupción del tratamiento asignado fue principalmente debida a efectos adversos (asociados a ITIAN o a la hiperbilirrubinemia) y en este caso, significativamente superior en la triple terapia (2,2% vs 7,2%, $p=0,047$). No se observaron diferencias en las funciones neurocognitiva, renal, remodelado óseo o distribución grasa en las 48 semanas de seguimiento. Llama la atención que basalmente más del 60% de los pacientes muestran algún grado de deterioro neurocognitivo (test muy sensible,

exploración de 5 dominios). Las cifras de Colesterol total e índice Col-T/HDL son más favorables en la TT, encontrando una correlación con el uso previo de TDF e IP/r.

En la misma línea, el estudio **ATLAS-M** presentó sus resultados tras 48 semanas de seguimiento, con 266 pacientes aleatorizados a mantener TT o BT con ATV/r. El estudio demostró la no-inferioridad de la BT, con 2 fracasos virológicos en BT (1,6%) y 6 en TT (4,7%), cumpliendo además criterios de superioridad estadística (diferencia 9,8% [IC95% de 1,2 a 18,4]). Se observó una tendencia no significativa a una menor incidencia de efectos adversos a favor de la BT. El Col-T y HDL se incrementaron tras simplificación a 3TC+ATV/r, pero sin encontrar diferencias en el cociente Col-T/HDL. Se observó un incremento de la tasa de FGe (teniendo en cuenta que un 80% de pacientes recibían TDF en su combinación de ITIAN en la entrada del estudio).^{43,44}

Se puede concluir la no inferioridad de la biterapia 3TC+ATV/r (incluso con tendencia a la superioridad estadística), sin poner en riesgo de la supresión virológica. La mayor parte del fracaso terapéutico no se asocia a fracaso virológico, y en ningún caso, con riesgo de emergencia de resistencias. Los pacientes con buen control virológico previo y que reciben pauta antirretroviral estándar pueden beneficiarse de esta simplificación, si bien la tolerabilidad a la hiperbilirrubinemia por ATV/r puede ser un factor limitante. No se observaron diferencias en los parámetros de seguridad. La variabilidad mostrada en parámetros lipídicos, se asocia en su mayoría al uso de IP/r previo de perfil más desfavorable o a la pérdida del efecto hipolipemiante de TDF.

Eventualmente, se podrían valorar datos de la combinación 3TC con ATV/cobi ya que ha demostrado la bioequivalencia.⁴⁵

1.3.3. Biterapia 3TC+DRV/r.

En nuestro medio, darunavir/ritonavir (DRV/r) es el IP/r usado de forma mayoritaria, gracias a una tolerabilidad significativamente mejor a otros IP/r.⁴⁶

Un pequeño estudio de cohortes prospectivas presenta datos de 48 pacientes a los que, por razones de toxicidad por ITIAN principalmente, se simplifica a una pauta con 3TC+DRV/r.^{47,48} En el 83% la motivación del cambio es la nefrotoxicidad de la TT. El nucleós(t)ido interrumpido como integrante de la combinación de ITIAN basal fue: TDF en un 63%, ddl en 16%, ABC en 15%. El tercer fármaco del TAR original fue ITINN (15% EFV, 6% NVP, 6% ETR) o IP/r (21% DRV/r, 19% ATV/r, 23% FPV/r y 10% LPV/r). Eran pacientes de seguimiento prolongado, con nadir de CD4 de 220 cels/mm³ (mediana; rango 2-604), en tercer esquema de TAR de media (2-20), con posibles mutaciones en la proteasa (pero no a DRV ni a 3TC); además, 63% tenían co-infección por VHC y hasta un 23% presentaban un diagnóstico de cirrosis.

El seguimiento fue de 104,3 pacientes-año (mediana de 912 días), donde se detectaron dos fracasos en los días 27 y 505 (pérdida de seguimiento y mala adherencia). En la publicación se detallan los resultados a 48 semanas, destacando:

- Efectividad del 98% (adecuado control virológico y ausencia de blips) considerando un abandono de tratamiento con pérdida de seguimiento precoz.
- No se documentan efectos adversos relevantes ni descompensación de hepatopatía por VHC.
- Incremento significativo en las primeras 24 semanas en las cifras de Col-T (185 a 269 mg/dl), TG (118 a 185 mg/dl) y cociente Col-T/HDL (4,09 a 4,66), especialmente a expensas de los pacientes que interrumpieron TDF en la simplificación. Los valores tendieron a normalizarse sin intervención específica en la semana 48.
- Incremento de la tasa de filtrado glomerular de forma global (FGe), con mayor significación (de nuevo) en pacientes que interrumpen TDF (+16,2 mL/min), así como una reducción del cociente proteína/creatinina evidente ya en las primeras 12 semanas. En aquellos pacientes con nefrotoxicidad como causa

del cambio, la mejoría del FGe no fue significativa; podría explicarse por el tiempo de evolución del daño tubular con reversibilidad discreta y retardada.

- El coste se redujo un 43% de media, teniendo en cuenta la disponibilidad de lamivudina de formulación genérica.

Los autores postulan, con datos observacionales de su cohorte, que biterapia 3TC+DRV/r es segura y efectiva; se observa un posible efecto beneficioso a nivel renal (FGe y proteinuria tubular, sobre todo si se interrumpe TDF) y un efecto hiperlipemiante transitorio de repercusión clínica presumiblemente limitada. Concluyen que sería deseable un estudio con grupo control para poder confirmar estas hipótesis.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Durante los últimos años se han desarrollado fármacos de eficacia y tolerabilidad mejorada para conservar una calidad de vida satisfactoria de las personas que viven con VIH y han de tomar un TAR de por vida. Además, se han diseñado pautas de inicio y mantenimiento optimizadas para facilitar la posología, evitar efectos adversos reales o potenciales y reducir costes, que son los principales motivos de preocupación. La simplificación del TAR mediante regímenes ahorradores de fármacos ha tenido un gran desarrollo como estrategia de reducción de toxicidades, siempre bajo una vigilancia clínica y analítica adecuada.

Los inhibidores de proteasa potenciados de segunda generación han sido piedra angular en este campo por su alta barrera a las resistencias. Numerosos ensayos clínicos y estudios de cohortes han contribuido a generar amplia experiencia con la monoterapia basada en IP/r (LPV/r, DRV/r), si bien todos llegan a la misma conclusión: la monoterapia es inferior a la triple terapia para mantener la supresión virológica a largo plazo, aunque sin pérdida de opciones terapéuticas ni emergencia de resistencias.

Con la creciente experiencia con los antirretrovirales actuales y la disponibilidad de nuevos fármacos se abre un nuevo campo de opciones de simplificación con dos fármacos, que pueden superar esta limitación. Por el momento, la mayor experiencia se ha obtenido con IP/r. Las combinaciones con resultados más satisfactorios son las biterapias con lamivudina: 3TC+LPV/r (estudio OLE) o 3TC+ATV/r (estudios ATLAS-M, SALT). Ambas pautas demuestran la no-inferioridad respecto a la triple terapia, con tasas de fracaso terapéutico similar en BT y TT (y casi siempre ligadas a la tolerabilidad, con tasas de fracaso virológico bajas y sin diferencias en cuanto a blips).

Sin embargo, tanto LPV/r como ATV/r son fármacos en uso decreciente en la práctica clínica, como consecuencia de los resultados de los últimos ensayos clínicos (ARTEMIS y ACTG 5257) que muestran superioridad de DRV/r frente a éstos (por su posología QD y su perfil de seguridad-tolerabilidad, fundamentalmente).^{49,50} Las Guías de Práctica Clínica que están en vigor para países desarrollados (EACS, GESIDA, DHHS, IAS), posicionan a DRV (potenciado con ritonavir o cobicistat) como IP de elección. Siguiendo estas recomendaciones, DRV es el IP habitualmente utilizado en nuestro medio.⁵¹⁻⁵⁴

Por lo tanto, la aplicación de la estrategia de simplificación a BT con 3TC+IP/r queda limitada por la escasa utilización de los IP/r con los que se ha demostrado su eficacia. Si se pretende conseguir una mayor difusión de esta BT que conlleve el aprovechamiento de sus ventajas en cuanto a toxicidad y coste, es preciso disponer de evidencia científica con el IP/r habitualmente usado en la práctica clínica: DRV.

La única evidencia disponible con 3TC+DRV/r procede de un estudio observacional no comparativo, lo cual supone una limitación metodológica para extrapolar conclusiones de mayor valor científico. Es necesario plantear un estudio aleatorizado para demostrar si se cumple también la no-inferioridad de esta BT (3TC+DRV/r) frente a mantener la TT (2ITIAN+DRV/r).⁴⁷

Sería de interés recoger datos de eficacia en el control virológico (fracaso o viremia de bajo nivel) y de tolerabilidad con parámetros clínicos y analíticos (específicamente función renal y perfil lipídico). Además, se podría aclarar si hay algún subgrupo de pacientes que requiera un control específico o censura.

En conclusión, para poder establecer una recomendación de utilización de la biterapia 3TC+IP/p en práctica clínica, es necesario realizar un ensayo clínico comparativo con DRV, el IP de uso mayoritario en la actualidad.

2.2. Hipótesis

La hipótesis de este trabajo es que la simplificación a una biterapia con lamivudina más darunavir/ritonavir, en pacientes con supresión viral mantenida, puede ser tan eficaz y segura como la triple terapia (con tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina).

2.3. Objetivos

Objetivos primarios:

- Determinar y comparar la eficacia virológica en la semana 48 de la terapia dual (3TC+DRV/r una vez al día) frente a la triple terapia (TDF/FTC o ABC/3TC más DRV/r una vez al día) en pacientes infectados por el VIH que han mantenido durante al menos seis meses la supresión de la carga viral plasmática mientras recibían triple terapia.
- Determinar y comparar la seguridad de ambos regímenes de tratamiento en el seguimiento y su relación con la medicación de estudio.

Objetivos secundarios:

- Determinar y comparar la evolución inmunológica (recuento de CD4) de las terapias dual y triple durante el periodo de seguimiento.
- Comparar la incidencia de determinaciones transitorias de carga viral detectable (blips) entre ambas ramas de tratamiento.
- Analizar la eficacia virológica por subgrupos de pacientes en función de sus características basales.
- Evaluar la incidencia y el tipo de mutaciones de resistencia que aparezcan en los pacientes con fracaso virológico.
- Analizar y comparar la frecuencia y las causas de las discontinuaciones.

- Determinar, comparar la evolución del perfil lipídico (triglicéridos, Col-T, Col-LDL, Col-HDL) entre ambas estrategias de TAR, y su relación con la pauta de nucleós(t)idos en el momento de la inclusión.
- Determinar, comparar y relacionar la evolución de los parámetros de función renal (FGe y biomarcadores urinarios) entre los dos grupos de tratamiento, y su relación con la pauta de nucleós(t)idos en el momento de la inclusión.

PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

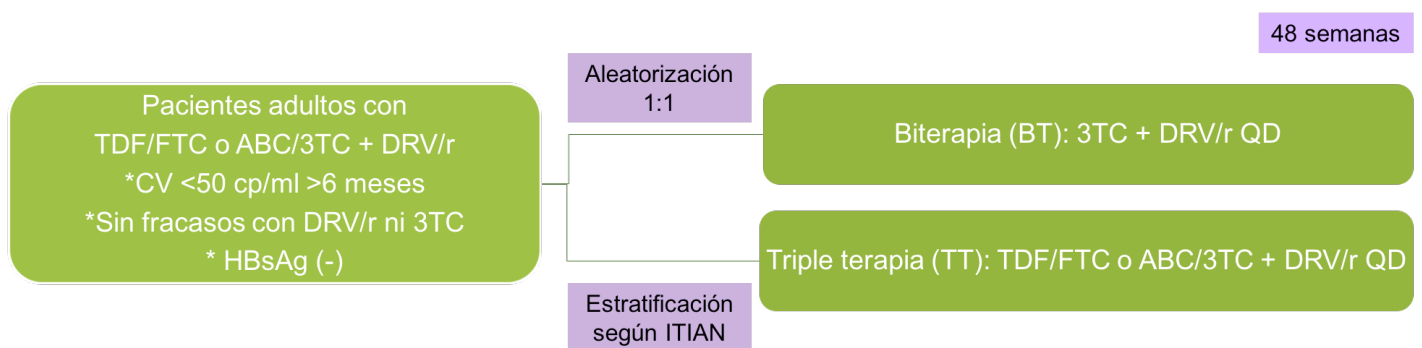
3.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico de fase IV, aleatorizado, abierto, multicéntrico, de 48 semanas de duración, que compara el mantenimiento de una triple terapia estándar con DRV frente a la simplificación a terapia dual. La población de estudio son pacientes adultos con infección crónica por el VIH, en tratamiento con darunavir potenciado con ritonavir una vez al día (DRV/r QD) más tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) o abacavir/lamivudina (ABC/3TC), con supresión de la carga viral plasmática durante al menos 6 meses.

Los pacientes fueron aleatorizados, en una proporción 1:1, a recibir tratamiento con:

1. Biterapia: DRV/r 800/100 mg y 3TC 300 mg una vez al día.
2. Triple terapia: DRV/r 800/100 mg y TDF/FTC 300/200 mg o ABC/3TC 600/300 mg una vez al día.

Figura 1. Diseño del estudio



El proceso de aleatorización fue centralizado, mediante Cuaderno de Recogida de Datos electrónico (CRDe) de tal forma que los investigadores no tuvieron acceso a la secuencia de asignación. La aleatorización se realizó mediante bloques de 4 pacientes y estratificada de acuerdo a los ITIAN que el paciente recibiera previamente a su inclusión en el estudio (tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina). La asignación se notificaba al investigador en el CRDe una vez aleatorizado el paciente. El diseño fue abierto, por lo que tanto los participantes como los investigadores conocían el tratamiento al que el paciente había sido asignado.

3.2. Pacientes

Todos los pacientes seleccionados a participar en el protocolo de estudio debían cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Aceptación para participar en el estudio, firmando el Consentimiento Informado antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio.
- Pacientes con infección por VIH mayores de 18 años.
- Tratamiento con DRV/r QD más TDF/FTC o ABC/3TC durante al menos 4 semanas en el momento de la selección.
- Niveles plasmáticos de ARN-VIH por debajo de 50 copias/ml al menos durante 6 meses (dos determinaciones separadas por al menos 6 meses con viremia <50 copias/ml entre ambas).
- Antígeno de superficie para hepatitis B negativo.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Evidencia de resistencia a lamivudina (algún genotipo previo con la mutación M184V/I o K65R) y/o a darunavir (genotipo poblacional con demostración de

cualquiera de las siguientes mutaciones: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, T74P, L76V, I84V, L89V).

- Historia de fracaso virológico (dos cargas virales consecutivas de más de 200 copias/ml) mientras el paciente recibía una pauta con lamivudina o emtricitabina, con las siguientes excepciones:
 - No se consideró criterio de exclusión si el genotipo realizado en el momento del fracaso no demostraba resistencia a lamivudina ni a darunavir.
 - No se consideró criterio de exclusión en ausencia de genotipo si tras el episodio de fracaso se obtuvo de nuevo una carga viral <50 copias/ml con una pauta compuesta por lamivudina o emtricitabina + un nucleósido + un no-nucleósido.
- Historia de abandono de un tratamiento que contuviese lamivudina o emtricitabina, con la siguiente excepción:
 - La carga viral previa al abandono era <50 copias/ml y la reintroducción posterior del mismo tratamiento o de otro tratamiento compuesto por lamivudina o emtricitabina + un nucleósido + un no-nucleósido volvió a mantener la carga viral por debajo de 50 copias/ml.
- Tratamiento previo con biterapia o monoterapia con lamivudina o emtricitabina.
- Tratamiento previo con biterapia o monoterapia con una pauta con inhibidor de la proteasa que se finalizase por rebrote virológico, sin test de resistencia genotípica disponible después del rebrote virológico que permitiese descartar mutaciones de resistencia a cualquiera de los fármacos utilizados.
- Uso de medicaciones concomitantes no permitidas (aquellas contraindicadas explícitamente en las fichas técnicas de los fármacos en estudio).⁵⁵⁻⁵⁷

- Presencia de enfermedades agudas activas, incluyendo infecciones oportunistas que a juicio del investigador dificultasen la participación en el ensayo.
- Cualquier resultado de laboratorio de los siguientes: hemoglobina $<8,0$ g/dl; neutrófilos <750 células/ μ l; plaquetas <50.000 células/ μ l; creatinina $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad.
- Cualquier evento clínico o analítico que a juicio del investigador condicionase la seguridad del paciente.

3.3. Variables

Variables epidemiológicas:

- Fecha de nacimiento y edad en el momento de inclusión en el estudio
- Sexo
- País de nacimiento y raza

Variables de la historia clínica del paciente:

- Patologías y tratamientos concomitantes relevantes: información sobre las patologías concomitantes relevantes pasadas o activas en el momento de la visita de selección.
- Coinfección con el virus de la hepatitis B o C.
- Hábitos tóxicos: consumo previo o activo de tabaco, drogas o alcohol

Variables relativas a la infección VIH:

- Historia clínica de la infección VIH: fecha de diagnóstico, vía más probable de transmisión, subtipo de VIH, fecha de la última carga viral ≥ 50 copias/ml y período de carga viral indetectable demostrada, CD4 nadir, tratamiento antirretroviral previo y fecha de inicio, y ausencia de resistencias previas a los

fármacos del estudio si existe información al respecto (recogida en la visita de selección).

- Determinación de carga viral del VIH, expresado en copias de ARN-VIH mediante técnicas de PCR cuantitativa (todas las visitas).
- Recuento de linfocitos T CD4+ en muestras de sangre, expresado en células/ μ l (selección, semana 24 y 48).
- Prueba genotípica de detección de mutaciones de resistencia: en aquellos pacientes con carga viral por encima de 400 copias/ml (en cualquier visita del estudio).

Biomarcadores séricos y urinarios para valorar seguridad y tolerabilidad:

- Hematología: hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, plaquetas, leucocitos y fórmula leucocitaria (todas las visitas).
- Bioquímica sanguínea: GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina total, albúmina, ácido úrico, creatinina, urea, filtración glomerular estimada mediante CKD-EPI y estimación del aclaramiento de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault, calcio, fósforo, glucemia (todas las visitas).⁵⁸⁻⁶²
- Colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos (visitas selección, basal, semana 4, 24 y 48)
- Análisis de orina (micción única): bioquímica (creatinina, fósforo, proteínas y ácido úrico) y sedimento (todas las visitas).
- Prueba de embarazo en suero y/o en orina: a las mujeres en edad fértil. Se excluye a pacientes sometidas a procedimientos de infertilidad permanentes o amenorrea de al menos 12 meses (en el momento de la selección; en seguimiento dirigido bajo sospecha clínica).
- Muestras de sangre (10 ml) y orina para posibles determinaciones relacionadas con la eficacia y la toxicidad de los tratamientos en el futuro (estudio de las

complicaciones de los tratamientos sobre el hueso, el riñón y los procesos inflamatorios).

Valoración de la adherencia al tratamiento

- Contabilidad de medicación dispensada en Servicio de Farmacia, mediante registro estructurado de número de lote, fecha de caducidad y fecha de dispensación.
- Cuestionario SMAQ validado para medir el porcentaje de cumplimiento terapéutico. En el anexo D se muestra el cuestionario SMAQ.⁶³

3.4. Procedimientos del estudio

A partir de esta visita basal, se realizó un seguimiento de 48 semanas, con el siguiente cronograma: semanas 4 (± 4 días), 12 (± 7 días), 24, 36 (± 2 semanas) y 48 (± 6 semanas). En la tabla 4 se resumen los procedimientos realizados en cada visita.

Tabla 4. Esquema de procedimientos realizados en el estudio

| Visitas del estudio | Selección | Día 1 | S4 $\pm 4d$ | S12 $\pm 7d$ | S24 $\pm 14d$ | S36 $\pm 14d$ | S48 $\pm 42d$ | Seguimiento (S52)** |
|---|-----------|-------|----------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------------|
| Firma de Consentimiento informado | X | | | | | | | |
| Valoración de criterios de selección | X | | | | | | | |
| Historia clínica: | | | | | | | | |
| - Datos socio-demográficos | X | | | | | | | |
| - Patologías concomitantes | X | | | | | | | |
| - Consumo de drogas /alcohol | X | | | | | | | |
| - Datos relacionados con el VIH | X | | | | | | | |
| - Coinfección con el virus de la hepatitis B y/o C | X | | | | | | | |
| Exploración física | | | | | | | | |
| - Exploración física general | X | X | | | X | | X | |
| - Datos antropométricos (talla / peso) | X | X | X | X | X | X | X | |
| - Signos vitales (FC y TA) | X | X | X | X | X | X | X | |
| Determinaciones de laboratorio | | | | | | | | |
| - Hematología / bioquímica sanguínea | X | X | X | X | X | X | X | |
| - Perfil lipídico | X | X | X | | X | | X | |
| - Linfocitos T CD4+ | X | | | | X | | X | |
| - Carga viral del VIH | X | X | X | X | X | X | X | |
| - Análisis de orina | X | X | X | X | X | X | X | |
| - Test de embarazo en mujeres en edad fértil | X | * | * | * | * | * | * | |
| Muestras de sangre y orina para Biobanco IdiPaz | | X | | | X | | X | |
| Aleatorización | | X | | | | | | |
| Dispensación de fármacos | | X | X | X | X | X | | |
| Valoración de adherencia: SMAQ y registro Farmacia | | | X | X | X | X | X | |
| Acontecimientos adversos | | X | X | X | X | X | X | X |
| Tratamientos concomitantes | | X | X | X | X | X | X | X |

*Test de embarazo dirigido por sospecha clínica. **Semana 52 o 4 semanas tras última dosis de medicación de estudio
FC= frecuencia cardiaca; TA = tensión arterial

3.5. Análisis de datos

3.5.1. Análisis primario

Los análisis principales tomaron como referencia la población por “intención de tratar expuesta” (ITT-e), que incluye a todos los sujetos aleatorizados y que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado.

La **variable principal de eficacia** fue la proporción de pacientes con carga viral indetectable (<50 copias/ml) a las 48 semanas de seguimiento (con un margen ± 6 semanas), según el algoritmo snapshot de la FDA, en la población ITT-e.⁶⁴

Se calculó la diferencia porcentual entre “pacientes con carga viral indetectable en el grupo de biterapia” – “pacientes con carga viral indetectable en el grupo de triple terapia”. Se estimó el **intervalo de confianza al 95%** de dicha diferencia, de tal forma que el extremo inferior de dicho intervalo tenía que ser **mayor que -12** para poder concluir que el tratamiento dual cumple la no inferioridad.

De acuerdo con este algoritmo, se consideró “fallo virológico” cuando la carga viral en el periodo comprendido en la ventana de análisis (semanas 42 a 54) fue ≥ 50 copias/ml (en el caso de existir más de una determinación de carga viral en ese periodo, se tuvo en cuenta la última). Se incluyeron también como fallo virológico las discontinuaciones o cambios de tratamiento (en cualquier momento del estudio) por fracaso confirmado (determinación de carga viral ≥ 50 copias/ml previa al cambio o discontinuación) o fracaso percibido (carga viral previa al cambio o discontinuación no disponible, pero el investigador consideró como la causa de la discontinuación el fracaso).

Se consignaron como “datos ausentes” (y por tanto carga viral no indetectable a las 48 semanas) cuando no se determinó la carga viral en el periodo comprendido en la ventana de análisis, así como los cambios de tratamiento o discontinuaciones debidas a toxicidad, muerte u otros motivos distintos al fracaso (con CV previa al cambio <50 copias/ml).

3.5.2. Análisis secundarios

Adicionalmente se plantearon **subanálisis de eficacia** sobre otras poblaciones de referencia:

- Población de seguridad, constituida por todos los pacientes aleatorizados, esto es, por intención de tratar (**ITT**).
- Población por protocolo, constituida por los pacientes que reciben al menos una dosis y no presentan desviaciones de los criterios de selección (**PPP**).
- Por datos observados a semana 48, en la que se censuran pacientes sin datos virológicos a semana 48 (**DO**).

Con esta consideración, se analizó la eficacia utilizando el mismo algoritmo snapshot de la FDA (proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 48±6 semanas de seguimiento), tomando como referencia en el denominador a cada una de estas poblaciones (ITT, PPP y DO).

Otros análisis de eficacia realizados para dar respuesta a los objetivos secundarios fueron:

- Proporción de pacientes con carga viral <50 copias/ml en la semana 24, según el algoritmo snapshot de la FDA, en la población ITT-e.
- Proporción de pacientes con carga viral <200 copias/ml en la semana 48, según el algoritmo snapshot de la FDA, en la población ITT-e.
- Proporción de pacientes con respuesta conforme al algoritmo TLOVR (Tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).⁶⁵
- Proporción de pacientes con fallo virológico en la semana 48, definido como la presencia de carga viral >50 copias/ml en semana 48 o discontinuación antes de semana 48 debida a falta de eficacia.
- Proporción de pacientes que presentan ≥50 copias/ml en 1 ocasión (“blip único”).

- Proporción de pacientes que presentan ≥ 50 copias/ml en más de 2 ocasiones (“doble blip”).
- Proporción de pacientes que se han mantenido < 50 copias/ml en todas las determinaciones
- Mediana de los cambios en el recuento de células CD4/ μ l, con respecto a la visita basal, en la semana 48.
- Incidencia y tipo de mutaciones genotípicas de resistencia emergentes en los pacientes con fracaso virológico (en cualquier momento del seguimiento), calculando en cada grupo de tratamiento su frecuencia y proporción de aparición.

Por otra parte, se realizó un análisis exhaustivo en cuanto a la **seguridad y tolerabilidad** de la pauta dual frente a la triple terapia:

- Distribuciones de frecuencias de los acontecimientos adversos grados III-IV asociados a ambas pautas de tratamiento y la diferencia en porcentaje (proporciones), así como significación estadística.
- Mediana de los cambios en los niveles de triglicéridos, colesterol-LDL, colesterol-HDL y colesterol total, en la semana 48 (respecto a la visita basal) en ambos grupos.
- Cambios en la función renal entre ambos grupos de tratamiento. Para ello, se midieron cambios en la tasa de filtración glomerular estimada (FGe) en semana 48 con respecto a los valores de la visita basal (tanto en valor absoluto como porcentual), y se compararon.
- Frecuencia y proporción de pacientes con disfunción tubular renal definida como: a) excreción fraccionada de fosfatos $> 20\%$ ($> 10\%$ en pacientes con hipofosfatemia concomitante) o b) un score de por lo menos 2 de los 3 siguientes: i) Excreción fraccional de ácido úrico patológica; ii) Glucosuria

euglicémica; iii) Cociente proteínas/creatinina patológico en orina. Este parámetro se comparó desde la visita basal a la semana 48 en ambos brazos.

3.5.3. Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta una tasa de respuesta global del 88% (en base a los resultados de la rama de mantenimiento con triple terapia basada en DRV/r en el ensayo MONET) a las 48 semanas, un margen de no inferioridad del -12%, un poder del estudio del 80% y un nivel de significación unilateral del 2,5% ($\alpha=5\%$), el número de sujetos necesarios es de 128 para cada una de las pautas del estudio, asumiendo un máximo de un 10% de pacientes no evaluables (pérdidas de seguimiento). Por lo tanto, se calculó un tamaño muestral total de 256 pacientes.

El margen de no inferioridad (12%) se eligió basado en ensayos similares de cambio de antirretrovirales en pacientes con infección por VIH con viremia controlada ^(8,36,39,42).

3.5.4. Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron según lo pre-especificado en el protocolo. No se realizaron análisis interinos antes de la semana 48.

Las características demográficas y basales descriptivas fueron comparadas entre los grupos de tratamiento mediante pruebas de chi-cuadrado (o exacto de Fisher) para variables categóricas y t- Student para la diferencia de medias (o test no paramétrico de Wilcoxon para medianas) para variables continuas.

Se comparó la proporción (%) de pacientes con CV <50 copias/ml en la semana 24 entre las pautas dual y triple, así como la proporción de pacientes con <200 copias/ml en semana 48. Se evaluó la significación estadística de la diferencia usando el test de hipótesis de proporciones por chi-cuadrado. Se consideró diferencia estadísticamente significativa toda $p < 0,05$. No se realizaron ajustes para comparaciones múltiples.

Para comparar la proporción de pacientes en fallo virológico en la semana 48, blip único, doble blip y los que mantuvieron carga viral <50 copias/ml en todas las determinaciones, se utilizó un test de hipótesis de proporciones por chi-cuadrado, considerando que existían diferencias estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Se utilizó un test de hipótesis no paramétrico para la mediana de los cambios en el recuento de células CD4/ μ l, con respecto a la visita basal, en la semana 48. Los análisis incluyen a individuos con medición basal. Para valores perdidos en alguna visita se aplicó Last Observation Carried Forward desde el basal. También se calculó el cambio medio de CD4/ μ l. La diferencia ajustada del cambio medio de CD4 (entre biterapia y triple terapia) así como su significación estadística, se estimaron con una regresión lineal multivariable con variable de interés el cambio entre el basal y la semana 48, y como covariables el tratamiento (BT y TT) y el valor basal (ANCOVA).

La comparación y significación estadística de efectos adversos grado III-IV registrados en el estudio se realizó mediante un test de hipótesis de proporciones por chi-cuadrado. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Se calculó la mediana de los cambios en los niveles de triglicéridos y de colesterol-LDL, colesterol-HDL y colesterol total, en semana 48 con respecto a la visita basal. La comparación de cifras de lípidos se completó con el test de hipótesis no paramétrico para la comparación de las distribuciones en cada grupo de tratamiento. Igualmente incluye a los pacientes con medición basal; para valores perdidos en alguna visita se aplicó el Last Observation Carried Forward desde el basal. También se calculó el cambio medio de estos valores lipídicos. La diferencia ajustada del cambio medio en la semana 48 con respecto al basal y el test de significación se estimaron con una regresión lineal multivariable con variable de interés el cambio entre basal y la semana 48 y como covariables el tratamiento (BT y TT) y el valor basal (ANCOVA).

Para comparar los cambios en la tasa de FGe de ambos grupos en la semana 48 respecto al momento basal, se realizó un test de hipótesis de la mediana. También se calculó el cambio medio del FGe y aclaramiento de creatinina. La diferencia ajustada del cambio medio en la semana 48 con respecto al basal y el test de significación se estimaron con una regresión lineal multivariable con variable de interés el cambio entre el basal y la semana 48 y como covariables el tratamiento (BT o TT) y el valor basal (ANCOVA). Para el análisis diferencial de disfunción tubular se contrastó estadísticamente mediante el test de hipótesis de proporciones.

Se calculó la frecuencia y proporción de pacientes con cambios en relación a disfunción tubular (comparando visita basal y semana 48 en ambos grupos de tratamiento). Se contrastó estadísticamente mediante el test de hipótesis de proporciones.

Para el análisis de subgrupos se evaluaron las posibles interacciones entre el tratamiento y las características basales. Para cada uno de los subgrupos (detallados al final del apartado) se realizó un análisis sencillo: se calculó la proporción de pacientes con ARN-VIH indetectable a las 48 semanas de seguimiento en cada grupo de tratamiento y subgrupo y el Intervalo de Confianza al 95% (sin ajustar) para la diferencia de proporciones entre tratamientos en cada subgrupo. Estos resultados se presentan gráficamente.

Si este análisis sencillo sugería que existía una interacción entre tratamiento y subgrupo, se llevaron a cabo análisis más complejos. Se utilizó la regresión logística multivariable para estimar los “odds ratios” ajustados para TT vs. BT y sus correspondientes IC al 95% (método de Wald para cada subgrupo). Este análisis incluyó las covariables del modelo para ajustar por las mismas variables (independientemente de su significación). También se incluyó en el modelo la interacción entre el tratamiento y el subgrupo para permitir realizar el análisis en cada

subgrupo. Se calculó el valor p de la interacción entre el tratamiento y el subgrupo, considerándose significativo a un nivel del 5%. Cualquier interacción que resultó significativa a un 5% fue evaluada respecto a su relevancia clínica en función de las diferencias en la dirección y magnitud del efecto para cada subgrupo.

Lista de subgrupos:

- Meses con Carga Viral <50 copias/ml
- Edad
- Nadir de recuento CD4
- Recuento CD4 basales
- Antecedente de hepatitis C
- Hepatitis C activa
- Nucleósidos basales (ABC/3TC o TDF/FTC)

3.6. Consideraciones éticas

3.6.1. Principios de Buena Práctica Clínica

El presente ensayo clínico cumplió los principios establecidos en la versión revisada actual de la Declaración de Helsinki (Seúl, 2008) y de acuerdo con los requisitos reguladores aplicables, en particular las Normas armonizadas tripartitas ICH para las buenas prácticas clínicas 1996 y el Real Decreto de Ensayos Clínicos 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos en España, y que incorpora en su totalidad el ordenamiento de la Directiva europea 2001/20/CE, relativa a las disposiciones de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

El protocolo fue revisado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (Anexo B), cuyo informe favorable (con fecha

14/5/14) fue evaluado y aprobado por el CEIC de cada centro participante previo a la inclusión de pacientes.

3.6.2. Promoción y financiación del ensayo

La Fundación SEIMC-Gesida fue promotor del estudio. La Farmacéutica Janssen proporcionó la financiación para llevar a cabo el ensayo con el apoyo de la Red Española de Investigación en Sida (RIS). Janssen no intervino en el diseño o desarrollo del estudio ni en la redacción de los resultados, aunque recibió copia del manuscrito final para su revisión y comentarios.

El valor añadido de nuestro estudio fue el papel del promotor, la Fundación SEIMC-Gesida, que proporcionó todos los recursos operativos: diseño del estudio, monitorización, recogida y análisis de datos, así como la redacción del informe estadístico final. Todos los autores tuvieron acceso a toda la base de datos del ensayo y son responsables de la veracidad de los datos.

El código del estudio es DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45.

3.6.3. Consentimiento informado

Todos los pacientes del ensayo recibieron información precisa sobre objetivos y desarrollo del estudio en la visita de selección, y mostraron su aceptación mediante firma de consentimiento informado (Anexo C) aprobado por el CEIC de referencia de la Comunidad Autónoma de Madrid. A partir de ese momento comenzaron los procedimientos del estudio.

3.6.4. Muestras biológicas del Biobanco

Se recogieron de forma programada (tal como se detalla en apartados 3.3. y 3.4.) muestras de sangre y orina en las visitas basal, semanas 24 y 48, para almacenamiento en Biobanco. El objetivo era tener muestras disponibles para posibles

investigaciones futuras (biomarcadores séricos de eficacia y toxicidad). En ningún caso se realizarán determinaciones genéticas en las muestras archivadas.

Las muestras biológicas se encuentran almacenadas y custodiadas, conforme a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica en colección de muestras biológicas de origen humano, en el Biobanco IdiPaz del Hospital Universitario La Paz.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

El periodo de reclutamiento se inició en junio de 2014 y finalizó el 30 de abril de 2015.

Se seleccionaron un total de 260 pacientes en 24 hospitales. En la tabla 5 se describe la distribución de pacientes por hospitales. En la figura 2 se representa el algoritmo detallado con el flujo de los pacientes seleccionados para el estudio.

Tres fueron excluidos durante el periodo de selección por no cumplir con todos los criterios de inclusión (por diagnóstico de hepatocarcinoma, embarazo e infección aguda durante el periodo de selección). 257 pacientes fueron aleatorizados, 128 de ellos fueron asignados al grupo de triple terapia con TDF/FTC o ABC/3TC + DRV/r QD y 129 al grupo de biterapia con 3TC + DRV/r QD. Sin embargo, 8 pacientes adicionales fueron excluidos y no llegaron a tomar ninguna dosis de los medicamentos de estudio por varios motivos: incumplimiento de los criterios de selección detectados tras la aleatorización (3: tratamiento con un único nucleósido en el momento de la selección, antecedentes de resistencia a 3TC con la mutación 184V, y otro por carga viral detectable en la visita de selección), retirada de consentimiento informado (3) y error informático en la codificación de pacientes (2).

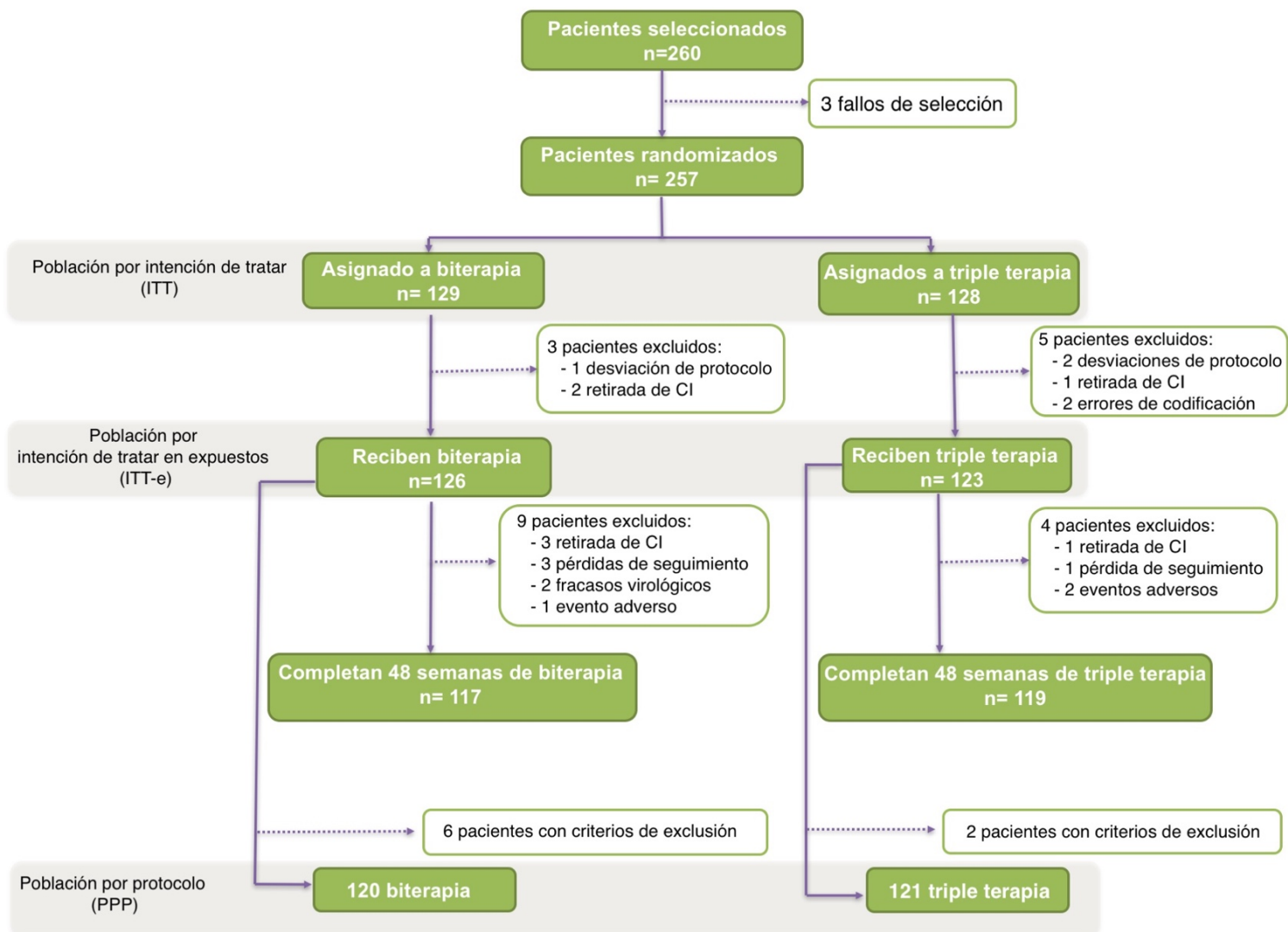
La población por intención de tratar en expuestos (ITT-e) quedó constituida por un total de 249 pacientes, 126 en la rama de biterapia y 123 en la rama de triple terapia.

Tabla 5. Distribución de los 260 pacientes seleccionados en los 24 hospitales participantes.

| | CENTRO | PACIENTES SELECCIONADOS | ALEATORIZADOS (ITT) | ALEATORIZADOS ITT-e |
|----|--------------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | H. La Paz | 25 | 25 | 25 |
| 2 | H. 12 de Octubre | 34 | 33 | 33 |
| 3 | H. Vall d'Hebrón | 12 | 12 | 12 |
| 4 | H. Clínico San Carlos | 10 | 10 | 10 |
| 5 | Hospital Príncipe de Asturias | 11 | 11 | 11 |
| 6 | H. de Donostia | 14 | 14 | 13 |
| 7 | H. del Mar | 9 | 9 | 9 |
| 8 | H. de la Santa Creu i Sant Pau | 12 | 12 | 12 |
| 9 | H. Clinic | 5 | 5 | 5 |
| 10 | H. de Mataró | 11 | 10 | 10 |
| 11 | H. Infanta Elena | 10 | 10 | 10 |
| 12 | H. de Bellvitge | 5 | 5 | 5 |
| 13 | H. Infanta Leonor | 11 | 11 | 11 |
| 14 | H. Virgen de las Nieves | 9 | 9 | 7 |
| 15 | H. Reina Sofía | 9 | 9 | 9 |
| 16 | Hospital Alcorcón | 6 | 6 | 6 |
| 17 | H.de Alicante | 6 | 6 | 6 |
| 18 | H.Virgen de la Victoria | 16 | 15 | 14 |
| 19 | H. Germans | 8 | 8 | 8 |
| 20 | H. Miguel Servet | 2 | 2 | 2 |
| 21 | H. Gregorio Marañón | 5 | 5 | 5 |
| 61 | H. Son Espases | 3 | 3 | 3 |
| 64 | H. Son Llatzer | 13 | 13 | 12 |
| 67 | H. Severo Ochoa | 14 | 14 | 11 |
| | TOTALES | 260 | 257 | 249 |

En el Anexo A se detallan los investigadores principales y colaboradores de cada Hospital participante del estudio.

Figura 2. Diagrama de flujo del ensayo clínico



4.1. Características de la población de estudio

Las características basales de la población del estudio se resumen en la tabla 6.

No existen diferencias relevantes en las **características demográficas** entre ambos grupos del estudio. Por azar, hubo más pacientes con antecedentes de diabetes mellitus y de depresión mayor en el grupo de biterapia.

Tabla 6. Características demográficas de la población del estudio

| | Biterapia n=126 | Triple terapia n=123 | Total n= 249 |
|--|--------------------|-------------------------|-----------------|
| Sexo (n, %) | | | |
| - Hombre | 107 (85) | 100 (81) | 207 (83) |
| - Mujer | 19 (15) | 23 (19) | 42 (17) |
| Edad (años, mediana y rango) | 44 (36-52) | 43 (37-49) | 43 (36-50) |
| Raza (n, %) | | | |
| - Caucásica | 106 (84) | 106 (86) | 212 (85) |
| - Negra | 4 (3) | 4 (3) | 8 (3) |
| - Amerindia | 11 (9) | 8 (7) | 19 (8) |
| - Otra | 5 (4) | 5 (4) | 10 (4) |
| País de origen (n, %) | | | |
| - España | 91 (72) | 96 (78) | 187 (75) |
| - Otro | 35 (28) | 27 (22) | 62 (25) |
| Antecedentes personales de interés (n, %) | | | |
| - Hipertensión arterial (HTA) | 14 (11,1) | 12 (9,8) | 16 (6,4) |
| - Diabetes mellitus (DM) | 8 (6,3) * | 1 (0,8) | 9 (3,6) |
| - Dislipidemia | 27 (21,4) | 24 (19,5) | 51 (20,5) |
| - Historia de Cardiopatía isquémica o ACVA | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 3 (1,2) |
| - Historia de infección del sistema nervioso central | 5 (4) | 3 (2,4) | 8 (3,2) |
| - Historia de Depresión mayor | 8 (6,3) * | 1 (0,8) | 9 (3,6) |
| - Depresión mayor actual | 6 (4,8) | 1 (0,8) | 7 (2,8) |
| - Hepatitis C (Ac VHC +) | 32 (25,4) | 28 (22,8) | 60 (24,1) |
| - Hepatitis C crónica activa (PCR +) | 19 (15,1) | 16 (13) | 35 (14) |
| - Hepatitis B (HBcAc+) | 17 (13,5) | 12 (9,8) | 29 (11,6) |
| - Hepatitis B activa (HBsAg+) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hábitos de consumo | | | |
| - Historia de tabaquismo | 85 (67,5) | 83 (67,5) | 168 (67,5) |
| - Tabaquismo activo | 67 (53,2) | 59 (48) | 126 (50,6) |
| - Historia de alcoholismo (>1 vaso al día) | 29 (23) | 26 (21,1) | 55 (22,1) |
| - Alcoholismo activo (> 1 vaso al día) | 6 (4,8) | 14 (11,4) ** | 20 (8) |
| - Consumo histórico actual de opioides | 20 (15,9) | 15 (12,2) | 35 (14,1) |
| - Consumo actual de opioides | 2 (1,6) | 0 (0) | 2 (0,8) |
| - Consumo histórico de cocaína | 25 (19,8) | 25 (20,3) | 50 (20,1) |
| - Consumo actual de cocaína | 3 (2,4) | 4 (3,3) | 7 (2,8) |
| - Consumo histórico de cannabis | 24 (19) | 29 (23,6) | 53 (21,3) |
| - Consumo actual de cannabis | 10 (7,9) | 13 (10,6) | 23 (9,2) |

* p=0,019

** p=0,009. Datos no disponibles para BT 8,7% y para TT 1,6%.

La infección por virus de la hepatitis B crónica (HBsAg+) constituía un criterio de exclusión en el estudio.

Se recogieron datos de **medicación concomitante** en el momento basal. Por azar, se encontró que más pacientes tomaban otras medicaciones adicionales al TAR en la rama de biterapia (p=0,007).

Tabla 7. Medicación concomitante en la visita basal

| Medicación concomitante | Biterapia n= 126 | Triple terapia n= 123 | Total n= 249 |
|---|---------------------|--------------------------|-----------------|
| Toman otras medicaciones (número, %) | 77 (61,1%) | 54 (43,9%) | 131 (52,6%) |
| Omeprazol | 10 | 5 | 15 |
| Vitamina D (+- Calcio) | 9 | 6 | 15 |
| Hipolipemiantes: | | | |
| -Atorvastatina | 5 | 5 | 10 |
| -Fenofibrato | 1 | 2 | 3 |
| -Rosuvastatina | 5 | 3 | 8 |
| -Pravastatina | 3 | 3 | 6 |
| Antihipertensivos / cardiológico: | | | |
| -Enalapril | 7 | 1 | 8 |
| -Bisoprolol | 3 | 0 | 3 |
| -Atenolol | 0 | 1 | 1 |
| -Amlodipino | 2 | 0 | 2 |
| Metformina | 4 | 1 | 5 |
| Cotrimoxazol | 4 | 4 | 8 |
| Psicofármacos: | | | |
| -Duloxetina | 2 | 0 | 2 |
| -Paroxetina | 1 | 2 | 3 |
| -Escitalopram | 0 | 3 | 3 |
| -Sertralina | 0 | 1 | 1 |
| -Topiramato | 1 | 0 | 1 |
| -Loracepam | 6 | 4 | 10 |
| -Alprazolam | 4 | 0 | 4 |
| -Metadona | 5 | 4 | 9 |
| Analgésicos: | | | |
| -Ibuprofeno | 4 | 0 | 4 |
| -Naproxeno | 0 | 1 | 1 |
| -Paracetamol | 4 | 1 | 5 |

Respecto a la **historia y control de la infección VIH**, los grupos también eran comparables, si bien, también debido al azar, se detectaron diferencias en el tiempo de indetectabilidad (mayor en el grupo de triple terapia).

Tabla 8. Datos relacionados con la infección VIH

| | Biterapia n= 126 | Triple terapia n= 123 | Total n=249 |
|---|---------------------|--------------------------|----------------|
| Modo de transmisión de VIH (n, %) | | | |
| - Relaciones heterosexuales (HSM) | 34 (27) | 32 (26) | 66 (26,5) |
| - Hombres que tienen sexo con hombres (HSH) | 65 (51,6) | 72 (58,5) | 137 (55) |
| - Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) | 19 (15,1) | 15 (12,2) | 34 (13,7) |
| - Transfusión | 1 (0,8) | 0 (0) | 1 (0,4) |
| - Desconocido / Otro | 7 (5,6) | 4 (3,3) | 11 (4,4) |
| Subtipo de VIH | | | |
| - Subtipo B | 38 (30,2) | 35 (28,5) | 73 (29,3) |
| - Subtipo no B | 3 (2,4) | 3 (2,4) | 6 (2,4) |
| - No disponible | 85 (67,5) | 85 (69,1) | 170 (68,3) |
| Tiempo (semanas) de indetectabilidad (mediana y rango) | 79,6 (38-157) | 113 (57-184) ** | 100 (45-166) |
| Nadir de CD4 (cél/s/μl, mediana y rango) | 253 (127-367)* | 240 (117-328) | 246 (120-327) |
| CD4 basal (cél/s/μl, mediana y rango) | 596 (433-810) | 568 (451-739) | 589 (443-762) |
| Combinación de ITIAN basal (n, %) | | | |
| - TDF/FTC | 93 (74) | 93 (76) | 186 (75) |
| - ABC/3TC | 33 (26) | 30 (24) | 63 (25) |

*n= 123; **p=0,0143

Los pacientes fueron estratificados por pareja de ITIAN en la aleatorización

Ambos grupos fueron también similares con respecto a las variables basales derivadas de la exploración física (medidas antropométricas, constantes vitales, regiones anatómicas).

Tabla 9. Exploración física

| | Biterapia n= 126 | Triple terapia n= 123 | Total n= 129 |
|--|---------------------|--------------------------|-----------------|
| Peso (kg, mediana, rango) | 71,6 (66,5-80,8) | 75,4 (65,4-82,3) | |
| Talla (cm, mediana, rango) | 172 (167-178) | 173 (166-178) | |
| Tensión arterial (TA, mmHg, mediana, rango) | | | |
| - TA sistólica | 120 (110-131) | 120 (112-131) | |
| - TA diastólica | 73,5 (67-82) | 75 (70-80) | |
| Exploración física anormal (nº, proporción) | | | |
| - Apariencia física | 7 (5,6%) | 2 (1,3%) | 9 (3,6%) |
| - Corazón | 2 (1,6%) | 0 (0) | 2 (0,8%) |
| - Pulmones | 1 (0,8%) | 1 (0,8%) | 2 (0,8%) |
| - Abdomen | 3 (2,4%) | 2 (1,6%) | 5 (2%) |
| - Extremidades | 6 (4,8%) | 2 (1,6%) | 8 (3,2%) |

4.2. Análisis primario de eficacia

Los resultados del análisis primario (proporción de pacientes que mantuvieron la carga viral <50 cp/ml a las 48 semanas, de acuerdo con el algoritmo snapshot de la FDA, en la población ITT-e) queda reflejado en la siguiente tabla:

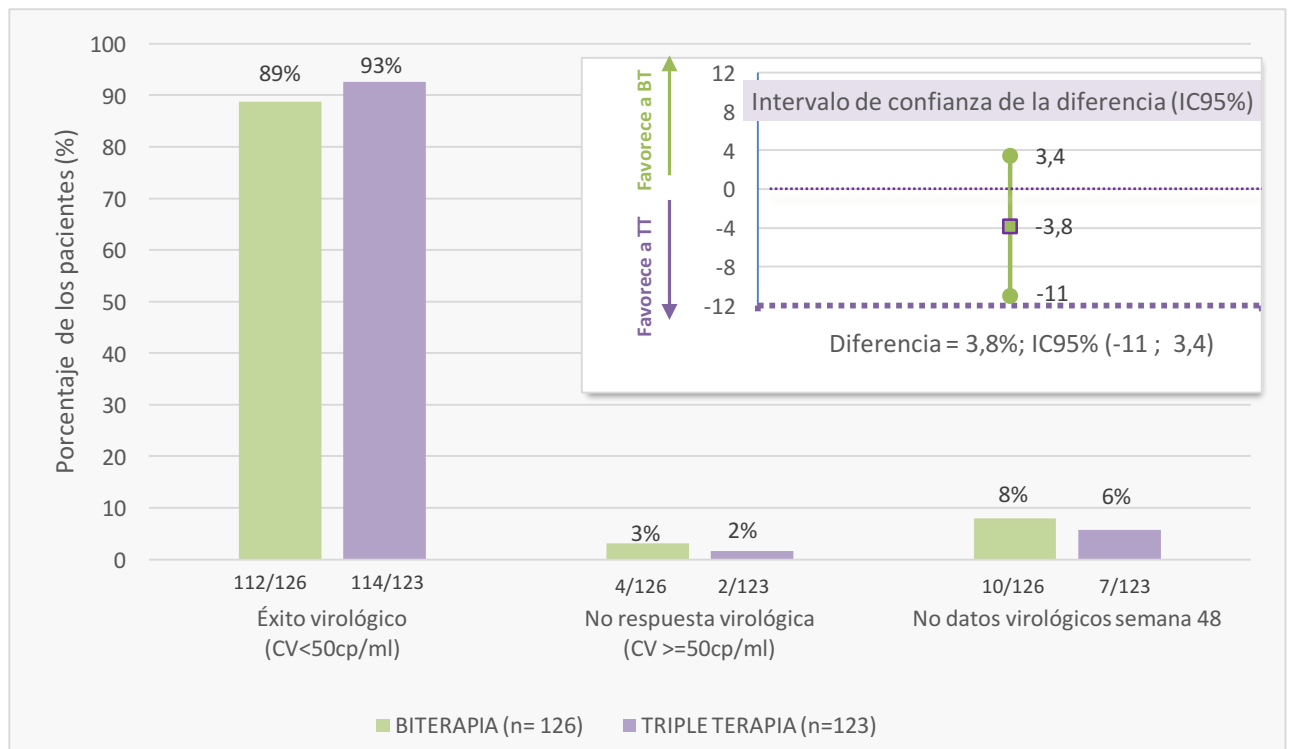
Tabla 10. Eficacia virológica en población ITT-e, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

| Intención de tratar en expuestos (ITT-e) | Biterapia n=126 | Triple terapia n=123 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 112 (88,9%) | 114 (92,7%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,2%) | 2 (1,6%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 2 (1,5%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por falta eficacia | 2 (1,5%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 50 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 48 | 10 (7,9%) | 7 (5,7%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <50 copias/ml | 6 (4,7%) | 2 (1,6%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 3 (2,3%) | 3 (2,4%) |

En la figura 3, se reflejan de forma gráfica estos mismos datos, que resumen la eficacia virológica en semana 48 (ITT-e) como objetivo principal del estudio.

La diferencia de eficacia virológica entre ambos grupos de tratamiento (semana 48) se estableció en 3,8%. Se calculó el intervalo de confianza al 95% sobre dicha diferencia: IC95% -11 a 3,4. Puesto que el límite inferior del intervalo es mayor de -12%, estadísticamente se confirma la no-inferioridad.

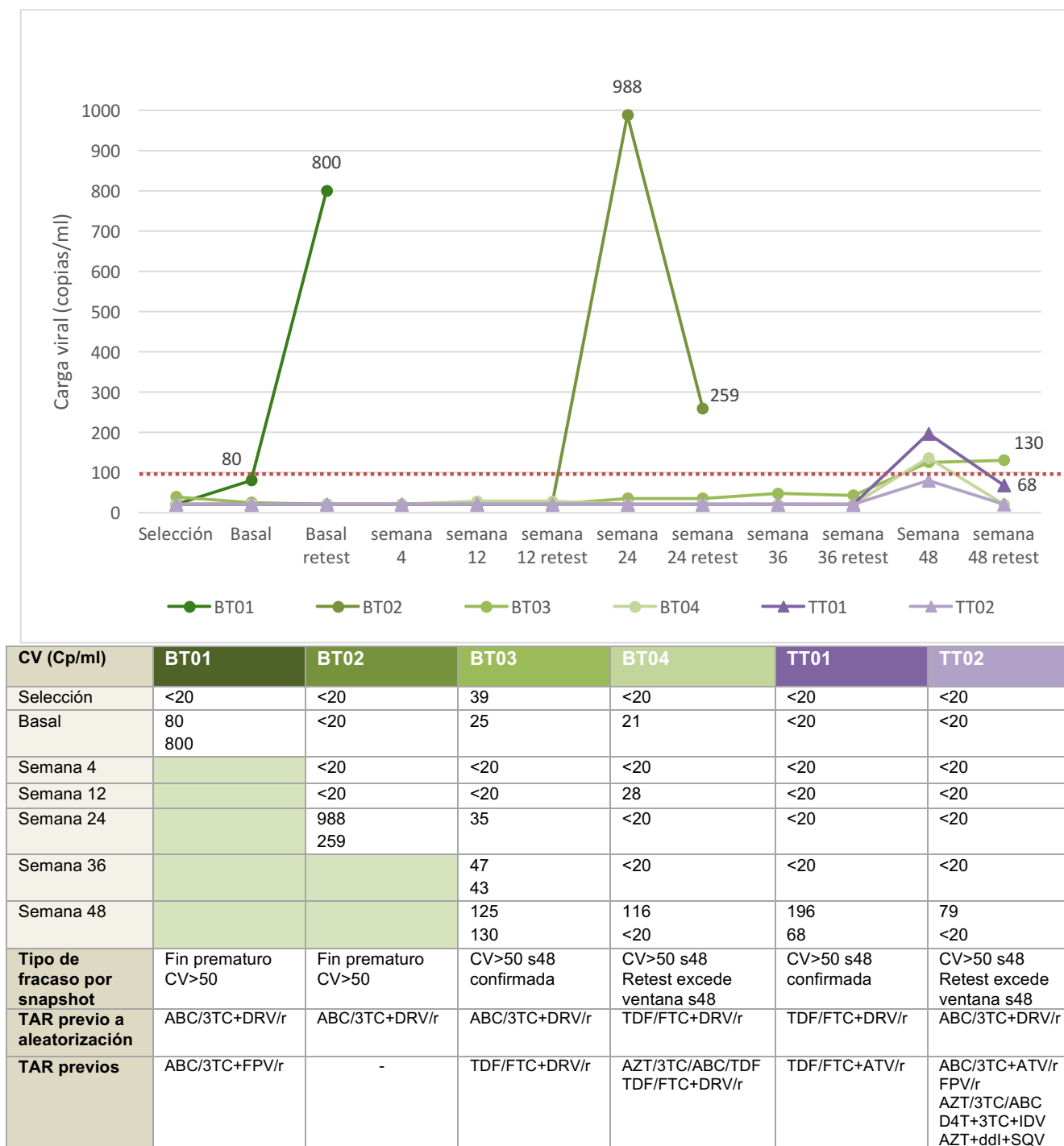
Figura 3. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 48 semanas (ITT-e, snapshot)



A continuación, se representa en un gráfico la evolución de los pacientes que son considerados como fracaso virológico por “no respuesta virológica” en semana 48. Se han incluido todas las determinaciones de carga viral de los pacientes en cada visita; se detallan en la tabla estos mismos datos además de la causa de fracaso virológico según el algoritmo snapshot y el TAR previo a la inclusión en el estudio.

Figura 4. Representación de las mediciones de CV por visita en pacientes con fracaso virológico.

Tabla 11. CV por visita en pacientes con fracaso virológico. Causa de fracaso. TAR previo a la aleatorización.



El paciente 008-006 (BT01) fue retirado del ensayo prematuramente (después de la visita basal) por fracaso virológico confirmado (80 y 800 cp/ml). Se le reintrodujeron los mismos nucleósidos (ABC/3TC+DRV/r QD) para continuar triple terapia igual a la previa, alcanzando de nuevo el control virológico 2 meses después de la reinducción. En el seguimiento posterior de este paciente en práctica clínica habitual se han documentado nuevos repuntes de la viremia (dos de 120 cp/ml, uno de 450 cp/ml), asociados a mala adherencia al TAR de acuerdo al criterio del médico responsable.

El paciente 011-004 (BT02) fue retirado igualmente del estudio, después de confirmar fracaso virológico en semana 24 (988 y 256 cp/ml). Se pasó de nuevo a triple terapia con los mismos nucleósidos basales (ABC/3TC+DRV/r QD) y se verificó la CV mensualmente tras la reinducción: 82 cp/ml, 807 cp/ml, <37 cp/ml, con seguimiento posterior en otra Unidad VIH.

4.3. Análisis secundarios de eficacia

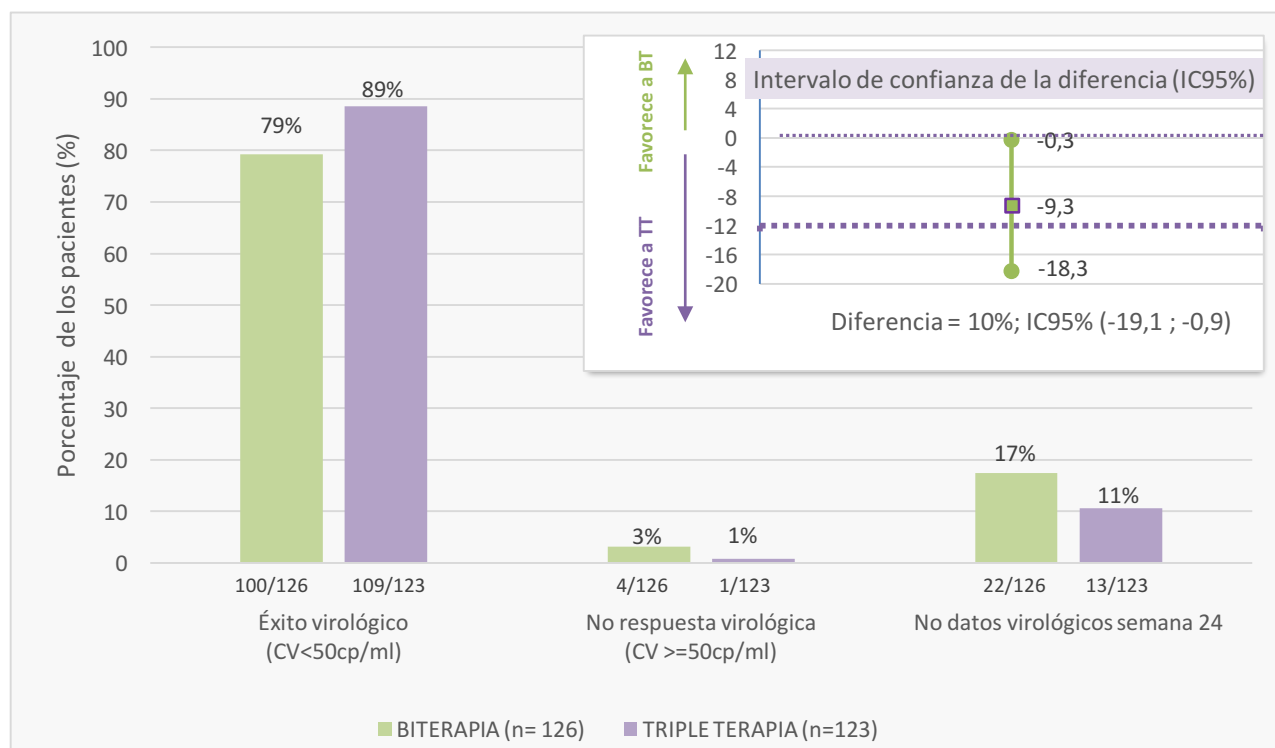
4.3.1. Análisis de eficacia a 24 semanas (snapshot, ITT-e)

Se analizó la proporción de pacientes con CV<50 cp/ml a las 24 (± 2) semanas utilizando el algoritmo snapshot de la FDA en la población ITT-e. Las diferencias son significativas (diferencia en la proporción de pacientes con CV<50 cp/ml de -9,3%, con IC95% de -18,3% a -0,3), aunque vienen determinadas por la ausencia de datos en la ventana de estudio.

Tabla 12. Eficacia virológica en población ITT-e, semana 24 (algoritmo snapshot, FDA)

| Intención de tratar en expuestos (ITT-e) | Biterapia n=126 | Triple terapia n=123 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 100 (79,3%) | 109 (88,6%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,2%) | 1 (0,8%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 3 (2,4%) | 1 (0,8%) |
| - Suspensión por falta eficacia | 1 (0,8%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 50 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 24 | 22 (17,4%) | 13 (10,6%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <50 copias/ml | 2 (1,6%) | 2 (1,6%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 19 (15%) | 9 (7,3%) |

Figura 5. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 24 semanas (ITT-e, snapshot)



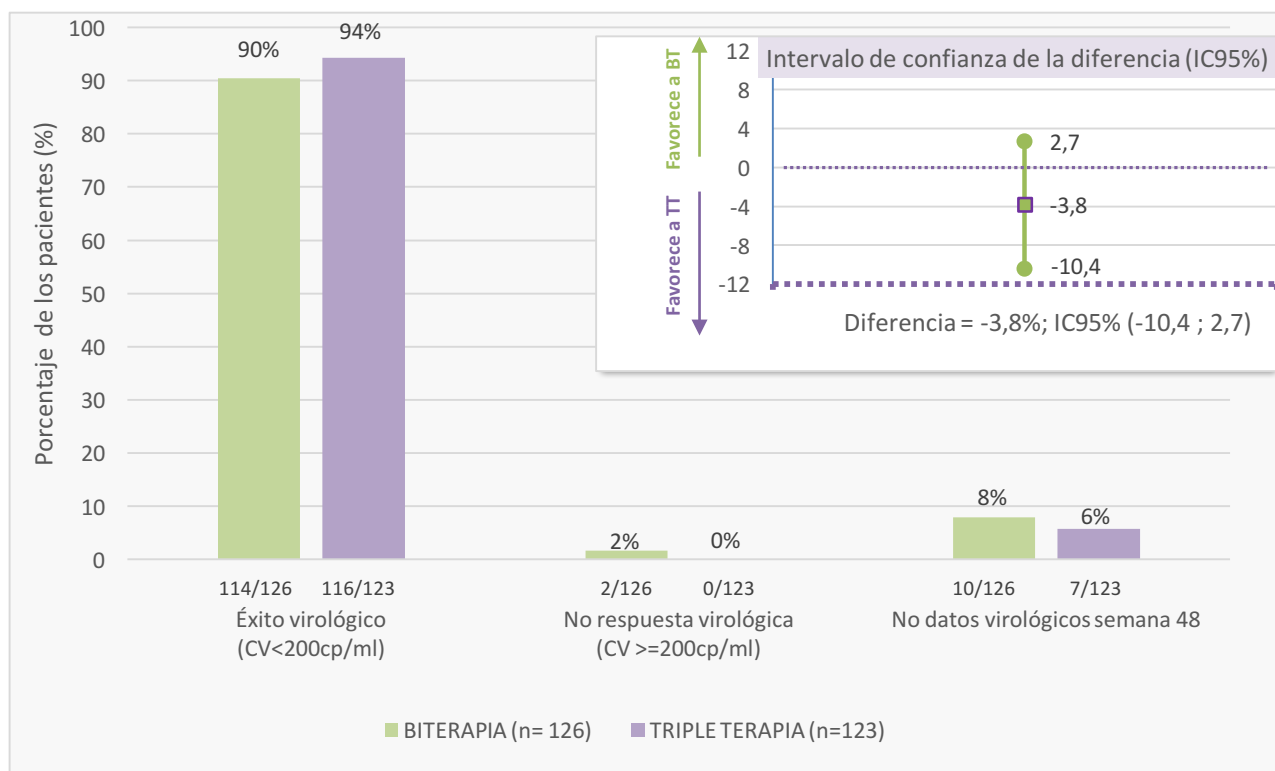
4.3.2. Análisis de eficacia secundario a 48 semanas (CV<200cp/ml, snapshot)

Se realizó un análisis complementario definiendo fracaso virológico como CV ≥ 200 cp/ml como criterio de mayor especificidad, teniendo en cuenta que, en práctica clínica habitual, es infrecuente que una viremia de bajo nivel (50-199 cp/ml) suponga un fracaso virológico eventual. Los ensayos de ACTG (*AIDS Clinical Trial Group*) utilizan este dintel para evitar errores de interpretación por variabilidad de la técnica o blips.^{66,67} Se realizó el análisis en la población ITT-e, a 48 semanas utilizando el algoritmo snapshot de la FDA. No se observaron diferencias significativas.

Tabla 13. Eficacia virológica CV<200 cp/ml en semana 48 (ITT-e, snapshot FDA)

| Intención de tratar en expuestos (ITT-e) | Biterapia n=126 | Triple terapia n=123 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 114 (90,5%) | 116 (94,3%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 2 (1,6%) | 0 (0%) |
| - CV en ventana ≥ 200 copias | 0 (%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por falta eficacia | 2 (1,6%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 200 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 48 | 10 (7,9%) | 7 (5,7%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <200 copias/ml | 6 (4,7%) | 2 (1,6%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 3 (2,4%) | 3 (2,5%) |

Figura 6. Proporción de pacientes con CV<200 cp/ml a 48 semanas (ITT-e, snapshot) y diferencia de proporciones



4.3.3. Análisis de tasa de blips

Se realizó un análisis específico de la tasa de blips detectada durante el estudio.

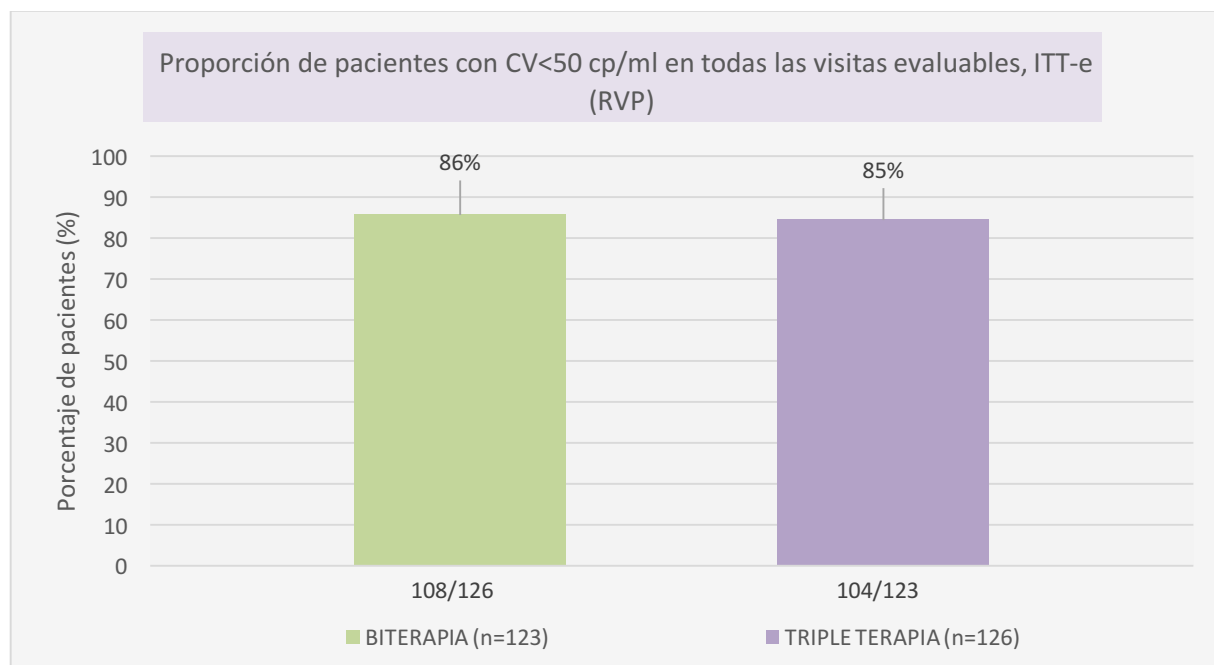
En primer lugar, se analizó la tasa de “pacientes sin blips”, es decir, con viremia indetectable (CV de VIH < 50 cp/ml) en todas las determinaciones del estudio, en la población por ITT-e. Es lo que hemos definido como Respuesta Viroológica Persistente (RVP):

- 108 de los 126 pacientes que recibieron biterapia (85,7%)
- 104 de los 123 pacientes que recibieron triple terapia (84,5%)

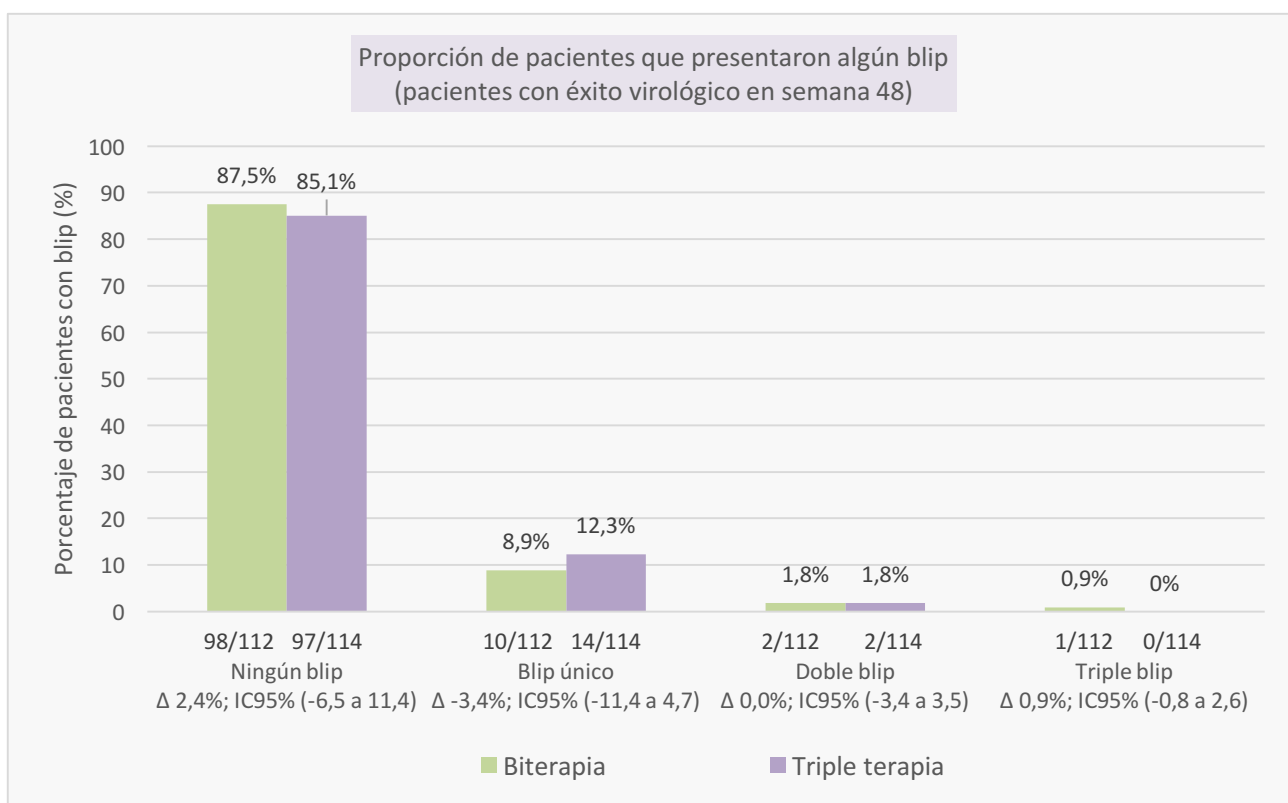
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de riesgo de blips entre ambas estrategias, ya que la diferencia se estimó en 1,2%, con un IC95% (-7,8 a 10,1%). En este análisis se evaluaron todas las determinaciones analíticas disponibles

del estudio, sin considerar como limitación el periodo ventana propio del algoritmo snapshot de la FDA. Véase representado en el siguiente gráfico este análisis.

Figura 7. Respuesta Virológica Persistente (RVP), semana 48, ITT-e



En el siguiente análisis se analizaron de forma individualizada la proporción de pacientes que presentaron algún blip, tomando como referencia los pacientes que obtuvieron el éxito virológico en la semana 48 (112 pacientes en BT y 114 pacientes en TT). Se consideró blip cualquier $CV \geq 50$ cp/ml con recuperación del control virológico posterior sin cambios en el tratamiento. Por lo tanto, de la población ITT-e se excluyen los fracasos virológicos en semana 48 y los pacientes no evaluables por interrupción prematura o ausencia de datos en la ventana del algoritmo por snapshot de la FDA. Ningún paciente tuvo más de 3 blips durante el tiempo de estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la proporción de pacientes con único blip (“una $CV \geq 50$ cp/ml durante el estudio”), doble blip (“dos $CV \geq 50$ cp/ml”) o triple blip (“tres $CV \geq 50$ cp/ml”), entre ambas estrategias de tratamiento.

Figura 8. Proporción de pacientes con blip único, doble o triple, en 48 semanas (ITT-e)

4.3.4. Análisis de eficacia a 48 semanas en poblaciones por ITT, PPP y DO (snapshot).

Se complementa la información de eficacia virológica con subanálisis de sensibilidad. Las tablas que se presentan a continuación, analizan la eficacia virológica tomando como referencia las otras poblaciones de interés.

La población por intención de tratar (ITT), incluye a todos los pacientes que fueron aleatorizados, aunque no iniciaran el tratamiento asignado (que son considerados en análisis como fracaso por ausencia de datos: 3 en rama de biterapia y 5 en la de triple terapia).

Tabla 14. Eficacia virológica por ITT, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

| Intención de tratar (ITT) | Biterapia n=129 | Triple terapia n=128 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 112 (86,8%) | 114 (89%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,1%) | 2 (1,5%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 2 (1,5%) | 2 (1,5%) |
| - Suspensión por falta de eficacia | 2 (1,5%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 50 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 48 | 13 (10%) | 12 (9,3%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,7%) | 2 (1,5%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <50 copias/ml | 9 (69%) | 7 (5,4%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 3 (2,3%) | 3 (2,2%) |

La población por protocolo (PPP), excluye pacientes que fueron aleatorizados pero que incumplían algún criterio de inclusión del protocolo ("desviaciones de protocolo"): 6 del grupo de biterapia y 2 del grupo de triple terapia.

Tabla 15. Eficacia virológica en PPP, semana 48 (algoritmo snapshot, FDA)

| Población por protocolo (PPP) | Biterapia n=120 | Triple terapia n=121 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 107 (89,1%) | 112 (92,5%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,3%) | 2 (1,6%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 2 (1,6%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por falta de eficacia | 2 (1,6%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 50 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 48 | 9 (7,5%) | 7 (5,7%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <50 copias/ml | 5 (4,1%) | 2 (1,6%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 3 (2,5%) | 3 (2,4%) |

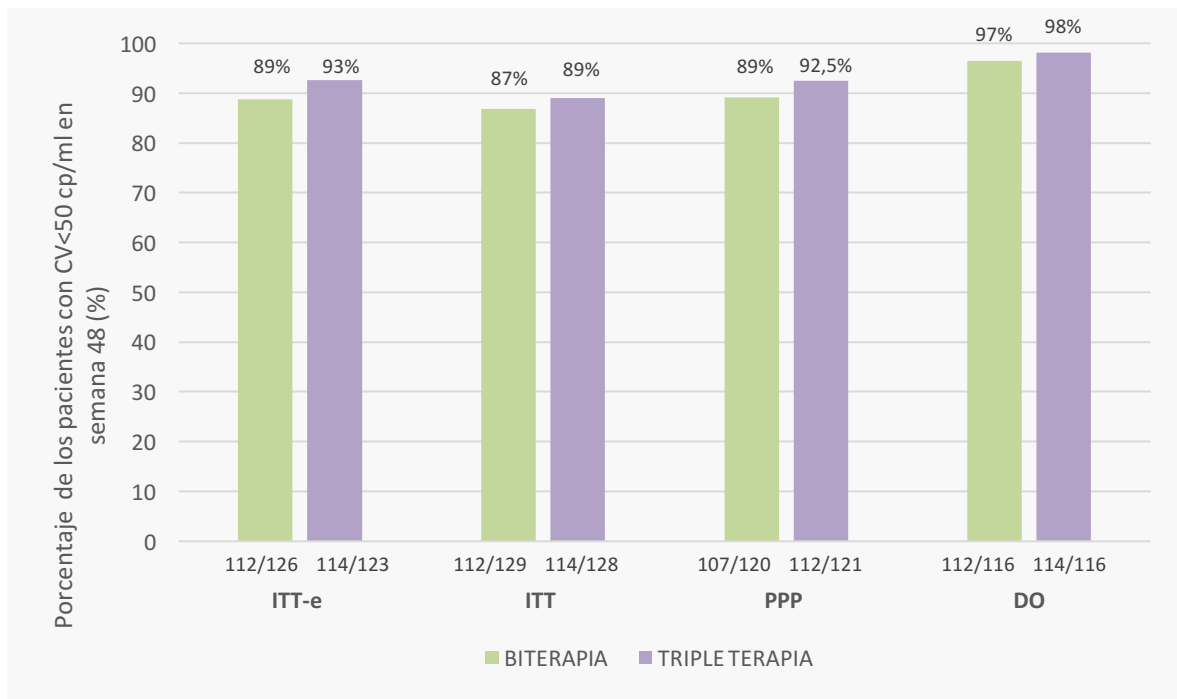
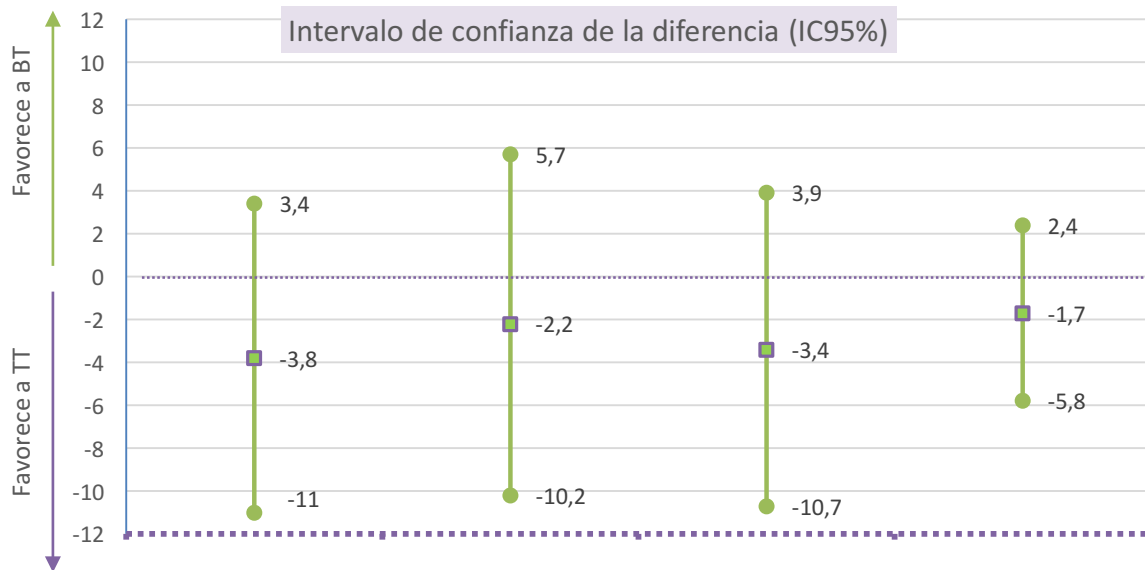
La población por datos observados (DO), censura los pacientes sin datos en semana 48, limitando el fracaso a la pérdida de supresión virológica.

Tabla 16. Eficacia virológica por DO, semana 48 (algoritmo snapshot de la FDA)

| Datos observados (DO) | Biterapia n=116 | Triple terapia n=116 |
|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 112 (96,6%) | 114 (98,3%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,4%) | 2 (1,7%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 2 (1,7%) | 2 (1,7%) |
| - Suspensión por falta de eficacia | 2 (1,7%) | 0 (0%) |

En la siguiente gráfica, se representan los datos de eficacia que se acaban de describir para estas poblaciones de referencia, así como los intervalos de confianza de la diferencia de proporciones (IC95%). Ninguna de ellas fue estadísticamente significativa.

Figura 9. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 48 semanas (ITT-e, ITT, PPP, DO, snapshot) y diferencia de proporciones



4.3.5. Análisis de eficacia en PPP

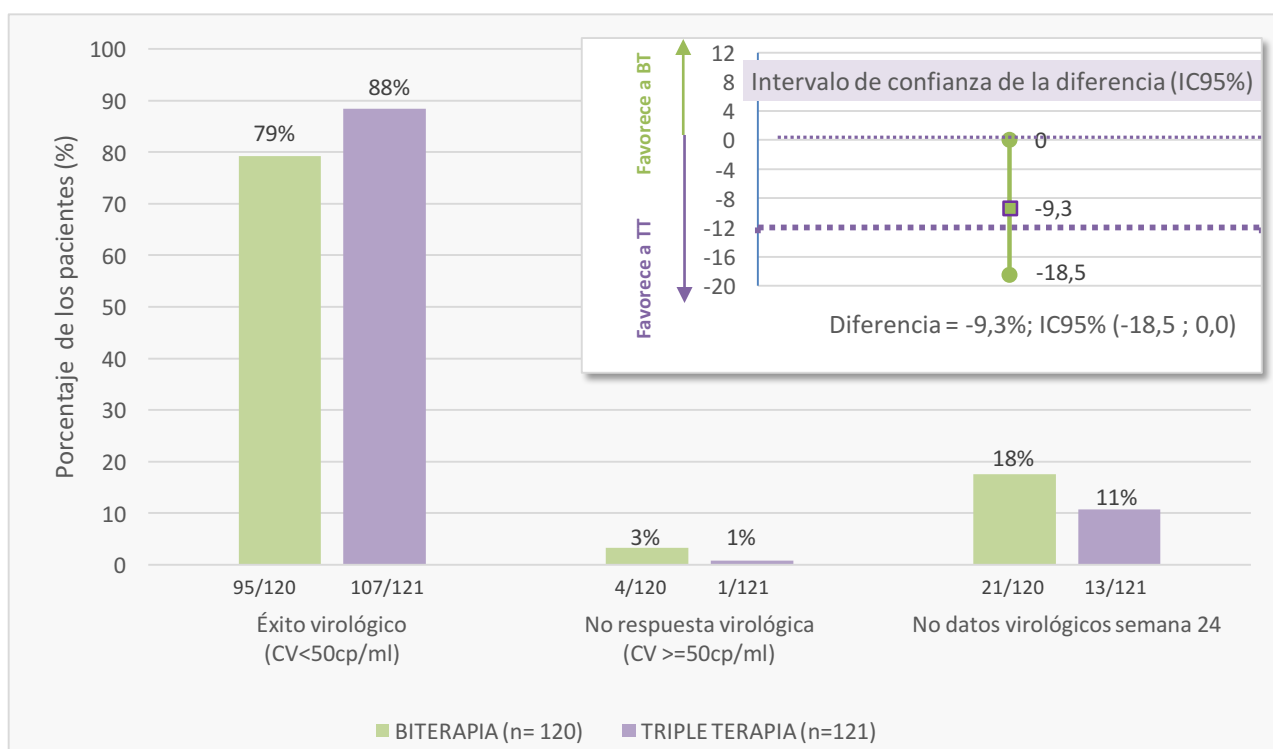
Se realizaron otros análisis de eficacia adicionales en la población por protocolo con el propósito de evaluar el impacto de las desviaciones de protocolo y comparar la consistencia de los resultados respecto a los obtenidos en la población ITT-e. Además del análisis principal de eficacia descrito en el apartado anterior, se evaluaron la proporción de CV<50 cp/ml a 24 semanas por snapshot, proporción de CV<200 cp/ml a 48 semanas por snapshot, proporción de pacientes sin blips, blip único-doble-triple en 48 semanas, y análisis de eficacia a 48 semanas según el algoritmo TLOVR en PPP.

Se analizó la proporción de pacientes con CV<50 cp/ml a las 24 (± 2) semanas utilizando el algoritmo snapshot de la FDA en la población PPP. Las diferencias son significativas (diferencia en la proporción de pacientes con CV<50 cp/ml de -9,3%, con IC95% de -18,5% a 0), aunque vienen determinadas por la ausencia de datos en la ventana de estudio.

Tabla 17. Eficacia virológica en población PPP, semana 24 (algoritmo snapshot, FDA)

| Población por protocolo (PPP) | Biterapia n=120 | Triple terapia n=121 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 95 (79,2%) | 107 (88,4%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 4 (3,3%) | 1 (0,8%) |
| - CV en ventana ≥ 50 copias | 3 (2,5%) | 1 (0,8%) |
| - Suspensión por falta eficacia | 1 (0,8%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 50 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 24 | 21 (17,5%) | 13 (10,7%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,7%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <50 copias/ml | 2 (1,7%) | 2 (1,7%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 18 (15%) | 9 (7,4%) |

Figura 10. Proporción de pacientes con CV <50 cp/ml a las 24 semanas (PPP, snapshot)

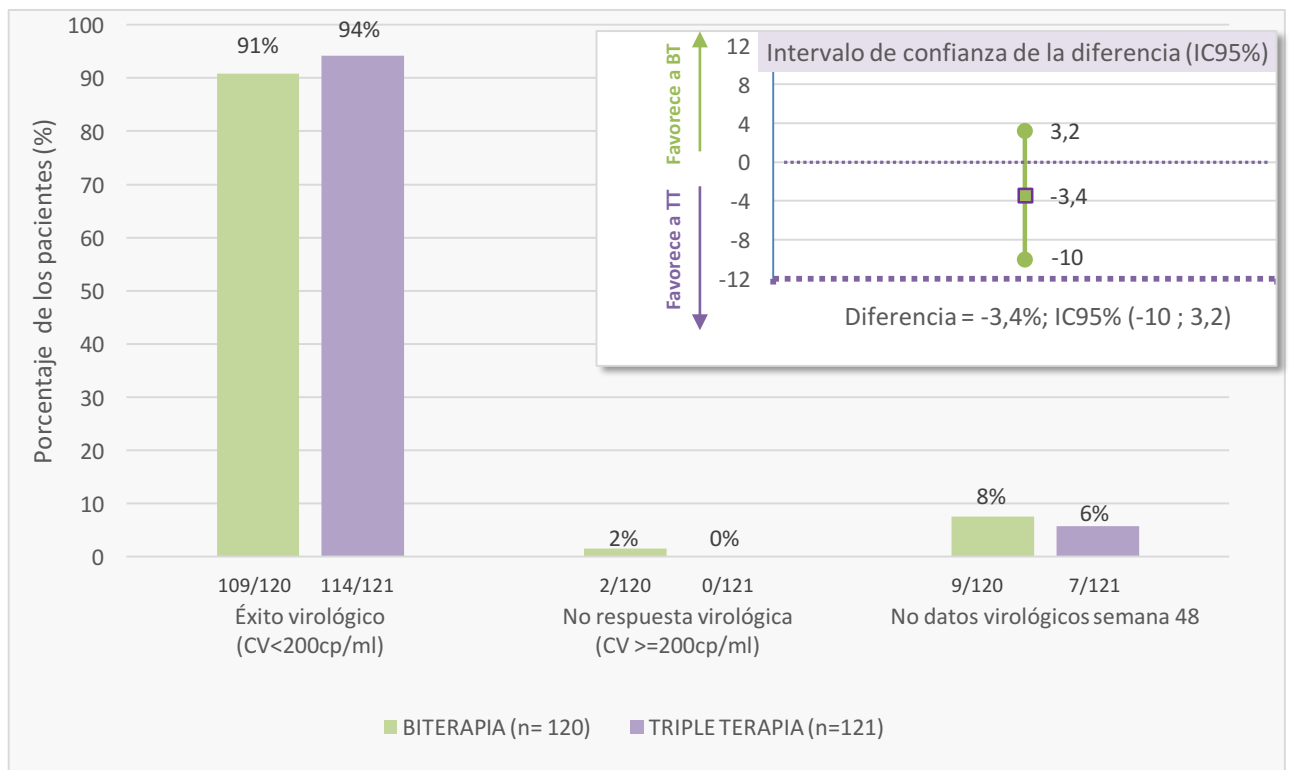


En el análisis de especificidad considerando fracaso la CV ≥ 200 cp/ml en PPP a 48 semanas, utilizando el algoritmo snapshot de la FDA, tampoco se observaron diferencias significativas. La proporción de pacientes con CV <200 cp/ml fue del 91% en BT frente al 94% en TT, diferencia de proporciones -3,4%, IC95% (-10; 3,2).

Tabla 18. Eficacia virológica CV<200 cp/ml en semana 48 (PPP, snapshot FDA)

| Población por protocolo (PPP) | Biterapia n=120 | Triple terapia n=121 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 109 (90,8%) | 114 (94,2%) |
| No respuesta virológica (n, %) | 2 (1,6%) | 0 (0%) |
| - CV en ventana ≥ 200 copias | 0 (0%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por falta eficacia | 2 (1,6%) | 0 (0%) |
| - Suspensión por otra causa CV ≥ 200 | 0 (0%) | 0 (0%) |
| No datos virológicos semana 48 | 9 (7,5%) | 7 (5,8%) |
| - Suspensión por eventos adversos / muerte | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| - Suspensión por otras causas con última CV de VIH <200 copias/ml | 5 (4,2%) | 2 (1,6%) |
| - Ausencia de datos en ventana snapshot (pero continuidad en estudio) | 3 (2,5%) | 3 (2,5%) |

Figura 11. Proporción de pacientes con CV<200 cp/ml a 48 semanas (PPP, snapshot) y diferencia de proporciones

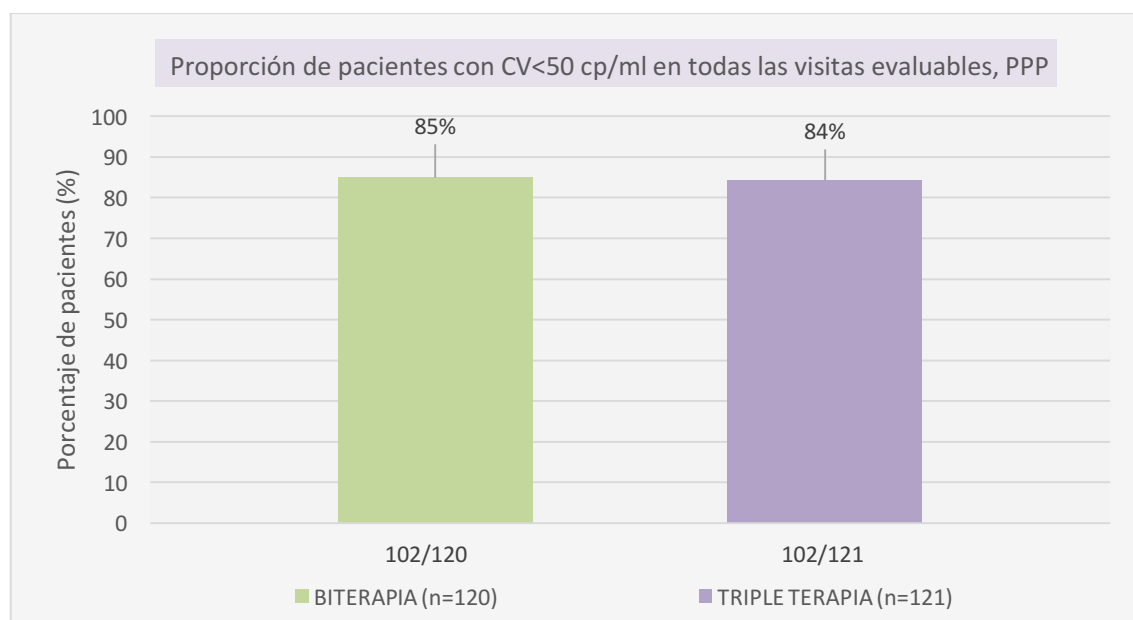


Se analizó la tasa de “pacientes sin blips” (CV de VIH <50 cp/ml en todas las determinaciones del estudio disponibles, sin considerar periodo ventana), en la población PPP:

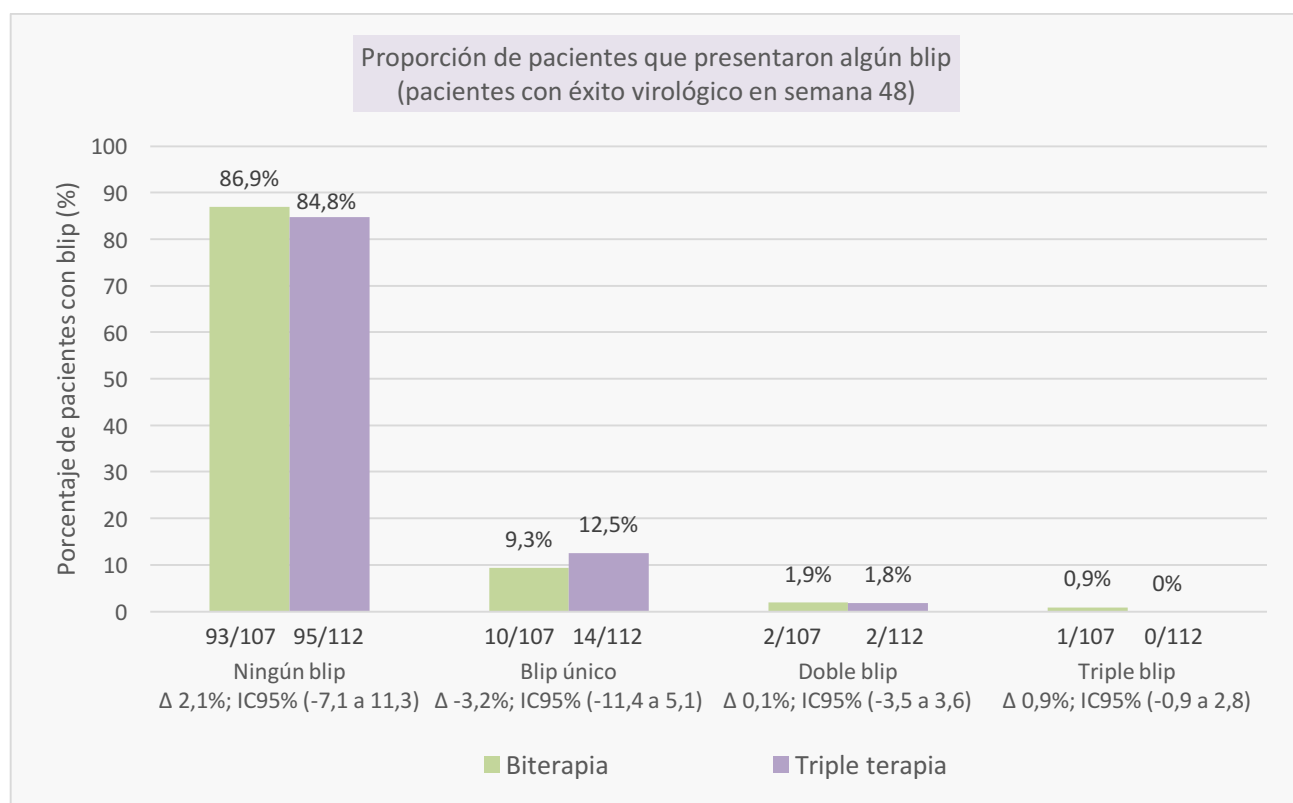
- 102 de los 120 pacientes que recibieron biterapia (85%)
- 102 de los 121 pacientes que recibieron triple terapia (84,3%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas de riesgo de blips entre ambas estrategias en la PPP. La diferencia se estimó en 0,7%, con un IC95% (-8,4 a 9,8%).

Figura 12. Tasa de pacientes sin blips, semana 48 (ITT-e)



Al igual que en la población ITT-e, se analizaron la proporción de pacientes que presentaron único blip, doble blip o triple blip tomando como referencia los pacientes que obtuvieron el éxito virológico en la semana 48 en la población PPP (107 pacientes en BT y 112 pacientes en TT). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los análisis entre ambas estrategias de tratamiento. La proporción de pacientes con CV indetectable <50 copias/ml durante todo el estudio fue 86,9% en BT y 84,8% en TT (diferencia 2,1%, IC95% [-7,1%;11,3%]). La proporción de pacientes que presentaron un blip único fue 9,3% en BT y 12,5% en TT (diferencia estimada -3,2%, IC95% [-11,4%;5,1%]). La proporción de pacientes que presentaron doble blip fue 1,9% en BT y 1,8% en TT (diferencia 0,1%, IC95% [-3,5%;3,6%]). Por último, la proporción de pacientes que presentaron triple blip fue 0,9% en BT y 0% (diferencia 0,9%, IC95% [-0,9%;2,8%]).

Figura 13. Proporción de pacientes con blip único, doble o triple, en 48 semanas (PPP)

4.3.6. Análisis de eficacia según tiempo a la pérdida de la respuesta virológica (algoritmo TLOVR)

Se realizó un análisis siguiendo el algoritmo TLOVR (*Time to Loss of Virologic Response*). Según la definición de la FDA, este algoritmo considera fracaso cuando se confirman 2 determinaciones consecutivas de CV>50cp/ml, cuando hay una pérdida de seguimiento, un cambio o discontinuación del tratamiento antirretroviral, o acontece la muerte.

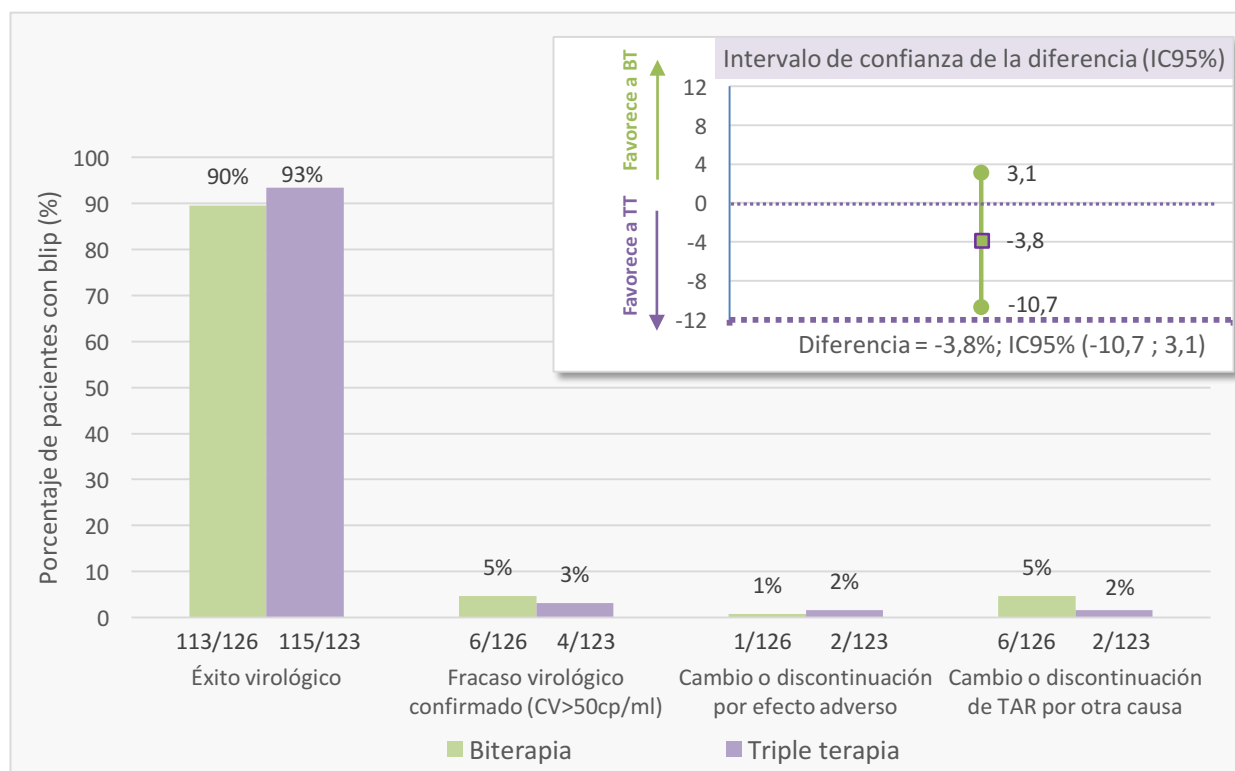
En la tabla se expresa la proporción de pacientes con carga viral < 50 copias/ml a las 48 semanas según TLOVR en la población ITT-e.

Tabla 19. Eficacia CV<50 cp/ml a 48 semanas, TLOVR en población ITT-e

| ITT-e, TLOVR, CV <50 cp/ml, 48 semanas | Biterapia n=126 | Triple terapia n=123 |
|---|--------------------|-------------------------|
| Éxito virológico (n, %) | 113 (89,6%) | 115 (93,5%) |
| Fracaso virológico confirmado (n, %) | 6 (4,7%) | 4 (3,2%) |
| - Repunte viral tras supresión (2 CV>50cp/ml) | 6 (4,7%) | 4 (3,2%) |
| - No obtiene supresión en 48 semanas | 0 (0%) | 0 (0%) |
| - Cambio de TAR debido a fracaso virológico | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Muerte | 0 (0%) | 0 (0%) |
| Cambio de TAR o discontinuación por efecto adverso | 1 (0,8%) | 2 (1,6%) |
| Cambio de TAR o discontinuación por otra causa | 6 (4,7%) | 2 (1,6%) |
| - Retirada de consentimiento informado | 3 (2,3%) | 1 (0,8%) |
| - Pérdida de seguimiento | 3 (2,3%) | 1 (0,8%) |
| - Otros | 0 (0%) | 0 (0%) |

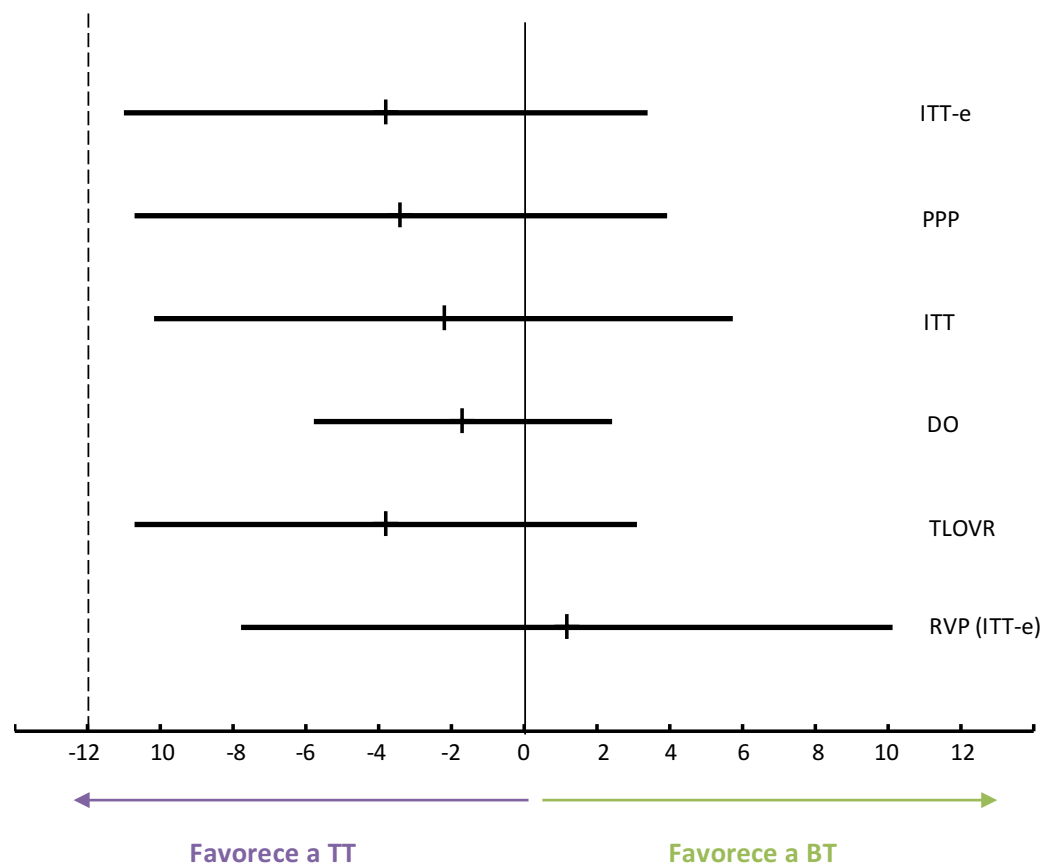
Se obtuvo una tasa de eficacia virológica en 89,6% de pacientes en BT y un 93,5% en TT, con una diferencia de proporciones del -3,8% (IC95% [-10,7 a 3,1]). Por lo tanto, se descartan diferencias superiores al 12% a favor del grupo control, lo que permite confirmar la no-inferioridad también con este análisis.

Figura 14. Proporción de pacientes con CV<50 cp/ml a 48 semanas (TLOVR, ITT-e)



En la figura 15 se presentan de forma conjunta todos los análisis de eficacia realizados, con los intervalos de confianza de las diferencias estimadas. Se ha demostrado la no-inferioridad de la biterapia en el análisis principal y los 5 análisis de sensibilidad realizados, ya que el límite inferior de todos los IC95% es mayor de -12%.

Figura 15. Análisis primario y análisis de sensibilidad. Diferencias e Intervalos de confianza al 95%, a 48 semanas.



ITT-e: Intención de tratar en expuestos (snapshot); PPP: población por protocolo (snapshot); ITT: Población por Intención de tratar (snapshot); DO: Datos observados (snapshot); TLOVR: Tiempo hasta pérdida de control virológico (algoritmo FDA); RVP: Respuesta virológica persistente (sin fracaso virológico ni blips).

4.3.7. Análisis de cambios en los CD4

Como dato complementario de eficacia, se analizaron los cambios en la cifra de CD4 en ambos grupos de tratamiento, y no se observaron diferencias significativas. Se consideraron los pacientes que tenían el dato en visita basal. Se realizaron estos análisis tomando como referencia la población ITT-e y PPP.

Para la población ITT-e:

-La mediana de los cambios de CD4 (mediana de CD4 semana 48 - CD4 basal para cada paciente) fue de 16 céls/ μ l para pacientes en BT y de 15 céls/ μ l para pacientes en TT, con una $p=0,95$ (no significativo).

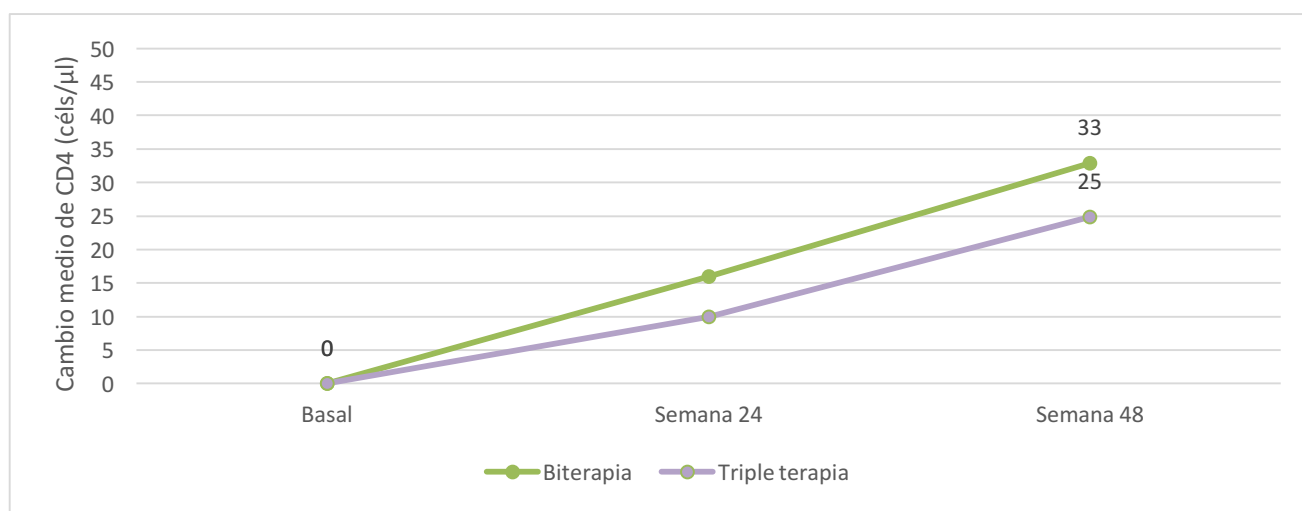
-De la misma forma el cambio medio de CD4 (media de CD4 en la semana 48 - media de CD4 en visita basal) fue de 32,9 céls/ μ l en BT y de 24,9 céls/ μ l en TT. La diferencia es de 7,9 céls/ μ l, con un IC95% de -38,1 a 53,9 (no diferencias significativas).

Estos datos se representan en forma de tabla y gráfico a continuación.

Tabla 20. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (ITT-e)

| CD4 (céls/ μ l) Diferencia CD4 semana 48 – CD4 basal (ITT-e) | Biterapia n=125 | Triple terapia n=123 | Valor de p |
|---|--------------------|-------------------------|------------|
| Mediana de las diferencias (rango intercuartílico) | 16 (-83, 140) | 15 (-16, 149) | 0,9548 |
| Cambio medio (desviación estándar) | 32,9 (187,4) | 24,9 (187,3) | 0,735 |

Figura 16. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (ITT-e)



Para la PPP:

-La mediana de los cambios de CD4 fue de 30 céls/ μ l para pacientes en BT y de 46 céls/ μ l para pacientes en TT, con una $p=0,59$ (no significativo).

-El cambio medio de CD4 fue de 46,3 céls/ μ l en BT y de 26,5 céls/ μ l en TT. La diferencia es de 15,2 céls/ μ l, con un IC95% de -31,4 a 61,8 (no diferencias significativas).

Tabla 21. Diferencias en el cambio de CD4 entre los grupos de estudio (PPP)

| CD4 (céls/ μ l) Diferencia CD4 semana 48 – CD4 basal (PPP) | Biterapia n=110 | Triple terapia n=115 | Valor de p |
|---|--------------------|-------------------------|------------|
| Mediana de las diferencias (rango intercuartílico) | 30 (-82, 149) | 46 (189, 0) | 0,5914 |
| | n=119 | n=121 | |
| Cambio medio (desviación estándar) | 46,3 (189,3) | 26,5 (189,3) | 0,52 |

4.3.8. Análisis de eficacia por subgrupos de pacientes

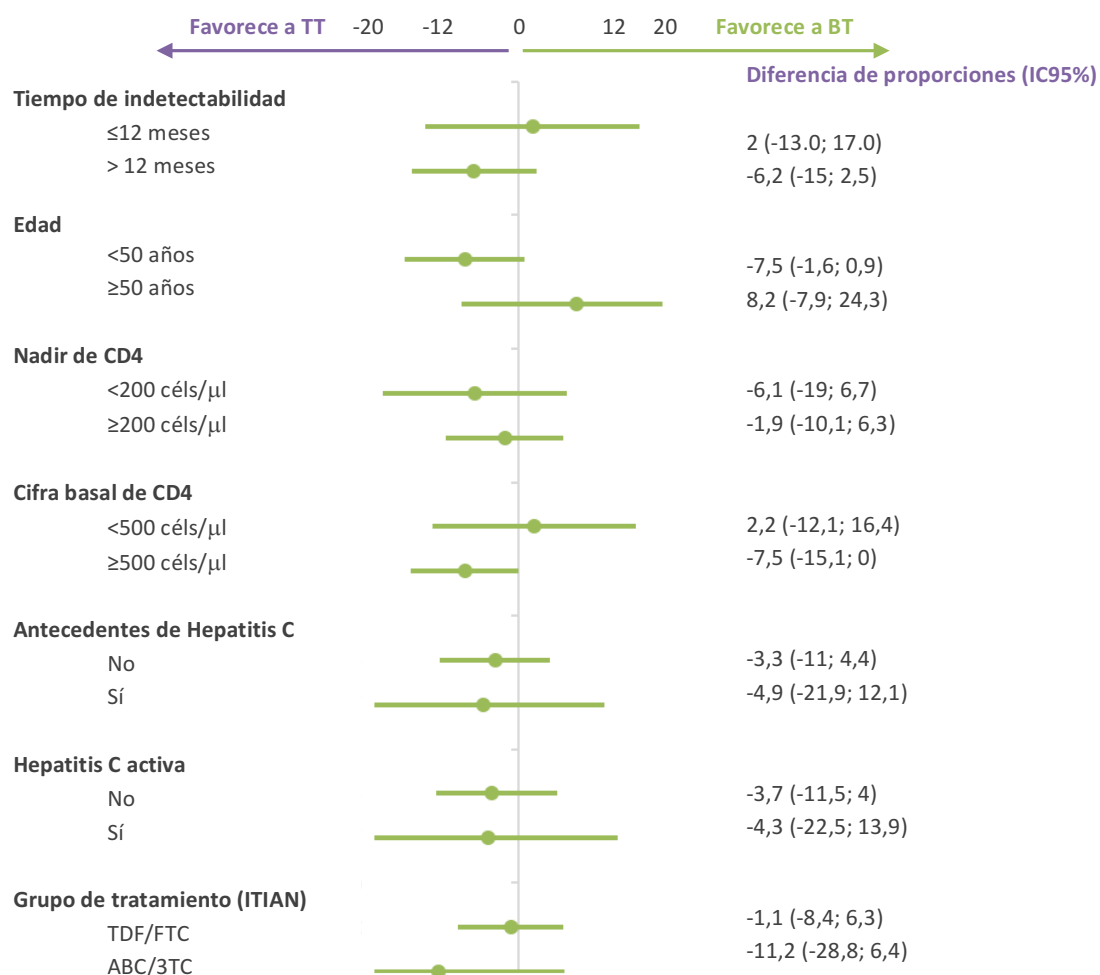
Se realizaron análisis de subgrupos para identificar posibles factores con impacto en la **respuesta virológica**. Para este análisis se establecieron subgrupos de pacientes de acuerdo a las características que podían modificar la respuesta teniendo en cuenta la experiencia de ensayos previos de simplificación. Se demuestra que no hay diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para ninguno de los factores analizados.

En la tabla 22 se describen las tasas de éxito virológico ($CV<50$) en la población ITT-e, desglosadas por subgrupos.

En la figura 17 se representan las diferencias de proporciones y los correspondientes intervalos de confianza calculados (IC95%) para cada subgrupo.

Tabla 22. Tasa de éxito virológico por subgrupos, ITT-e.

| Tasa eficacia virológica (%) | Nº Total n=249 | Biterapia (n=126) | Triple terapia (n=123) | IC95 (diferencia de proporciones) | Valor de p |
|---|-------------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Tiempo de indetectabilidad basal (CV<50cp/ml) | | | | | |
| - ≤12 meses | 61 | 37/40 (93%) | 19/21 (90%) | 2 (-13,0; 17,0) | 0,367 |
| - >12 meses | 186 | 73/84 (87%) | 95/102 (93%) | -6,2 (-15; 2,5) | |
| - No disponible | 2 | 2 | | | |
| Edad | | | | | |
| - <50 años | 190 | 77/89 (87%) | 95/101 (94%) | -7,5 (-1,6; 0,9) | 0,078 |
| - ≥50 años | 59 | 35/37 (95%) | 19/22 (86%) | 8,2 (-7,9; 24,3) | |
| Nadir de CD4 | | | | | |
| - <200 (cél/s/μl) | 101 | 39/46 (85%) | 50/55 (91%) | -6,1 (-19; 6,7) | 0,757 |
| - ≥200 (cél/s/μl) | 145 | 71/77 (92%) | 64/68 (94%) | -1,9 (-10,1; 6,3) | |
| - No disponible | 3 | 3 | | | |
| Cifra basal CD4 | | | | | |
| - <500 (cél/s/μl) | 92 | 40/46 (87%) | 39/46 (85%) | 2,2 (-12,1; 16,4) | 0,107 |
| - ≥500 (cél/s/μl) | 156 | 71/79 (90%) | 75/77 (97%) | -7,5 (-15,1; 0) | |
| - No disponible | 1 | 1 | | | |
| Antecedentes de Hepatitis C | | | | | |
| - No | 189 | 85/94 (90%) | 89/95 (94%) | -3,3 (-11; 4,4) | 0,985 |
| - Sí | 60 | 27/32 (84%) | 25/28 (89%) | -4,9 (-21,9; 12,1) | |
| Hepatitis C activa | | | | | |
| - No | 214 | 95/107 (89%) | 99/107 (93%) | -3,7 (-11,5; 4) | 0,929 |
| - Sí | 35 | 17/19 (89%) | 15/16 (94%) | -4,3 (-22,5; 13,9) | |
| Grupo de tratamiento (ITIAN) | | | | | |
| - TDF/FTC | 186 | 86/93 (92%) | 87/93 (94%) | -1,1 (-8,4; 6,3) | 0,44 |
| - ABC/3TC | 63 | 26/33 (79%) | 27/30 (90%) | -11,2 (-28,8; 6,4) | |

Figura 17. Diferencia de proporciones e intervalos de confianza (IC95%) por subgrupos

4.4. Análisis de seguridad

4.4.1. Análisis de seguridad de lípidos

Se realizó un análisis de seguridad para valorar los cambios en los niveles de lípidos en la población ITT-e.

A continuación, se exponen los análisis complementarios realizados:

- La mediana del cambio en los niveles de lípidos (mediana de nivel en semana 48 [colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos y cociente colesterol total / HDL] – valor basal para cada paciente).

- El cambio medio de niveles de lípidos (diferencia entre media basal – semana 48)
- Cambio porcentual en los niveles de lípidos en semana 48 respecto a visita basal.

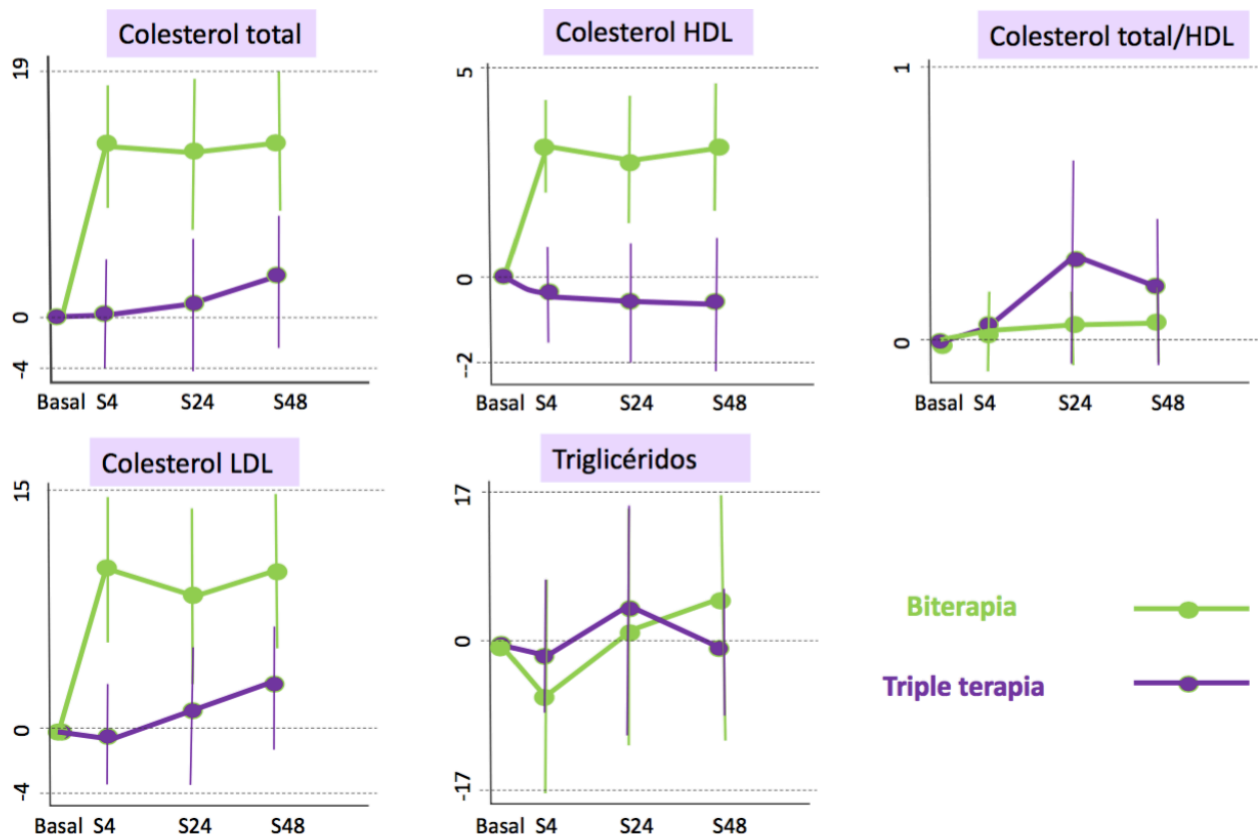
Tabla 23. Cambios en los lípidos (semana 48-basal) en la ITT-e.

| Perfil lipídico Diferencia nivel lípidos semana 48 – basal | n | Biterapia | n | Triple terapia | Valor de p |
|---|-----|-------------|-----|----------------|------------------|
| Mediana de la diferencia (rango intercuartílico): | | | | | |
| - Colesterol total (mg/dl) | 126 | 13 (-2; 30) | 123 | 0 (-13; 20) | 0,0006 |
| - Colesterol HDL (mg/dl) | 124 | 2 (-2; 9) | 123 | -1 (-6; 4) | 0,0002 |
| - Cociente Col-T/HDL | 124 | 0 (0; 0) | 123 | 0 (0; 1) | 0,2491 |
| - Colesterol LDL (mg/dl) | 122 | 6 (-7; 29) | 122 | 2 (-11; 13) | 0,0409 |
| - Triglicéridos (mg/dl) | 126 | 3 (-22; 39) | 123 | 0 (-22; 17) | 0,2748 |
| Cambio medio (desviación estándar) | | | | | |
| - Colesterol total (mg/dl) | 126 | 13,4 (31,8) | 123 | 3 (26,7) | 0,002 |
| - Colesterol HDL (mg/dl) | 124 | 3,1 (8,6) | 123 | -0,7 (8,5) | <0,001 |
| - Cociente Col-T/HDL | 124 | 0,1 (0,8) | 123 | 0,2 (1,3) | 0,286 |
| - Colesterol LDL (mg/dl) | 122 | 9,8 (27,5) | 122 | 3,1 (24,6) | 0,019 |
| - Triglicéridos (mg/dl) | 126 | 4,7 (70,2) | 123 | -0,7 (59,3) | 0,354 |

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de cambio de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL, con incrementos ligeramente superiores en los pacientes que recibieron BT respecto a los que continuaron en TT. Sin embargo, el cociente colesterol total/HDL y los niveles de triglicéridos no se modificaron de forma significativa en la terapia simplificada.

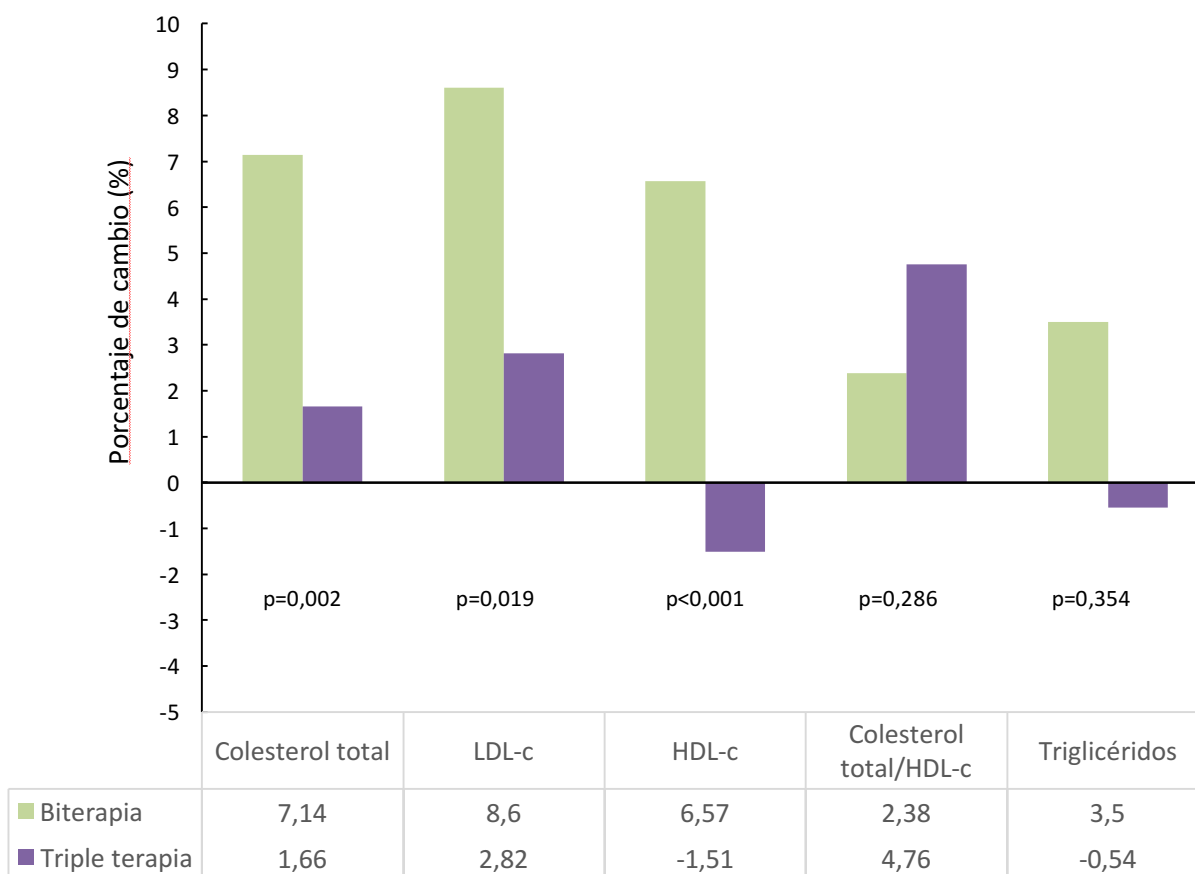
Los resultados basados en el cambio medio de niveles de lípidos son concordantes con los anteriores. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio medio de colesterol total, colesterol-HDL y colesterol-LDL con incrementos superiores (aunque discretos) en el grupo de biterapia. Las diferencias en el cambio medio del cociente colesterol total/HDL y niveles de triglicéridos entre grupos de tratamiento no fueron significativas.

Figura 18. Cambio medio de niveles de lípidos (Colesterol total, Col-HDL y Col-LDL [mg/dl], Cociente total/HDL, Triglicéridos [mg/dl]) en biterapia y triple terapia.



Respecto al cambio porcentual en los niveles de lípidos en la semana 48 con respecto a los valores recogidos en la visita basal, se encontraron las mismas diferencias descritas (incremento discreto de Col-T, LDL y HDL y sin cambios en cociente Col-T/HDL y TG). En la figura 19 se representa la magnitud de los porcentajes de cambio.

Figura 19. Porcentaje de cambio en niveles de lípidos en ambos grupos de tratamiento



4.4.2. Análisis de seguridad de la función renal

Se realizó un análisis de seguridad para valorar los cambios en la función renal en la población ITT-e. Se han estimado el filtrado glomerular (FGe, fórmula de CKD-EPI) y el aclaramiento de creatinina (mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) en el momento basal y en la semana 48.

Se realizaron dos tipos de análisis, basado en medianas y basado en medias:

- La mediana de los cambios en los parámetros de función renal en semana 48 respecto al momento basal (CKD-EPI, Cockcroft-Gault, y Creatinina en sangre).

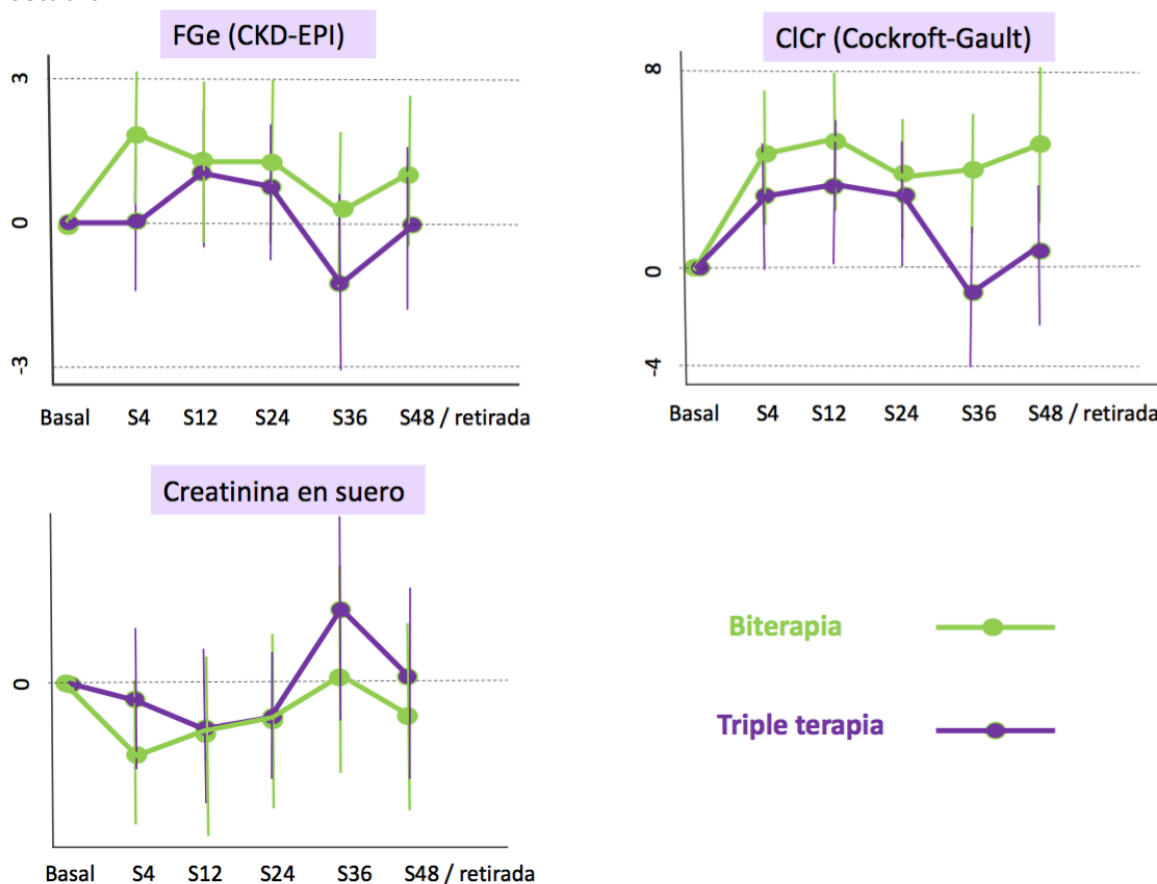
- El cambio medio de los mismos parámetros de función renal (diferencia entre media basal – semana 48)

En la siguiente tabla se expresan estos análisis con sus medidas de dispersión correspondientes. No se han encontrado diferencias significativas en el análisis basado en medianas salvo para el aclaramiento de creatinina, con un incremento ligeramente superior en el grupo de biterapia. De igual forma, en el análisis basado en medias, los pacientes que cambiaron a BT mantuvieron cifras de creatinina y FGe sin diferencias respecto a los que continuaron en TT, y en cambio, sí se observó una discreta elevación en el aclaramiento de creatinina.

Tabla 24. Cambios en la función renal en semana 48 respecto a visita basal (ITT-e).

| Función renal Diferencia semana 48 – basal | n | Biterapia | n | Triple terapia | Valor de p |
|---|-----|-----------------|-----|-------------------|---------------|
| Mediana de la diferencia (rango intercuartílico) | | | | | |
| Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI, ml/min/1,73 m ²) | 126 | 2 (-4; 6) | 123 | 1 (-5; 5) | 0,2645 |
| Aclaramiento de Cr (Cockcroft-Gault, ml/min) | 126 | 5 (-3; 14) | 122 | 2 (-8; 10) | 0,0447 |
| Cifra de Creatinina en sangre (mg/dl) | 126 | 0,0 (-0,1; 0,1) | 123 | 0,0 (-0,1; 0,1) | 0,2798 |
| Cambio medio (desviación estándar) | | | | | |
| Filtrado glomerular estimado (CKD-EPI, ml/min/1,73 m ²) | 126 | 1,1 (9,1) | 123 | -0,1 (9,7) | 0,769 |
| Aclaramiento de Cr (Cockcroft-Gault, ml/min) | 126 | 5,0 (18,2) | 122 | 0,9 (17,4) | 0,183 |
| Cifra de Creatinina (mg/dl) | 126 | 0,0 (0,1) | 123 | 0,0 (0,1) | 0,935 |

Figura 20. Gráficas del cambio medio crudo de la función renal (FGe, ClCr, Cr) por visita del estudio



Para poder interpretar la relevancia clínica de este hallazgo, se realizaron dos análisis adicionales en cuanto a la función renal:

1. Análisis basado en la mediana del porcentaje de cambio del filtrado glomerular y aclaramiento de creatinina (global y desglosado por grupo de tratamiento).

Tabla 25. Mediana y RI del cambio porcentual en FGe y ClCr en semana 48 respecto a visita basal (ITT-e)

| Cambio porcentual en la función renal Mediana (rango intercuartílico) | n | Biterapia | n | Triple terapia | Valor de p |
|--|-----|------------|-----|----------------|--------------|
| % Filtrado glomerular estimado (% CKD-EPI, RI) | 126 | 2 (-3; 6) | 123 | 1 (-4; 4) | 0,266 |
| - Subgrupo TDF/FTC | 93 | 2 (-2; 6) | 93 | 1 (-4; 4) | 0,220 |
| - Subgrupo ABC/3TC | 33 | 2 (-6; 9) | 30 | 1 (-5; 8) | 0,951 |
| Aclaramiento de Cr (% Cockcroft-Gault, RI) | 126 | 4 (-2; 15) | 122 | 2 (-6; 9) | 0,034 |
| - Subgrupo TDF/FTC | 93 | 4 (-2; 15) | 92 | 2 (-6; 9) | 0,075 |
| - Subgrupo ABC/3TC | 33 | 6 (-8; 16) | 30 | 0 (-6; 8) | 0,274 |

De nuevo se observan diferencias significativas en el aclaramiento de creatinina, con un incremento ligeramente superior en el cambio porcentual global de la rama de BT, que tiende a relacionarse (pero no de forma significativa) al subgrupo que recibía TDF/FTC antes de la entrada en el estudio.

2. Análisis basado en la mediana del cambio absoluto y porcentual del filtrado glomerular estimado y aclaramiento de creatinina por cuartiles del valor basal.

Tabla 26. Mediana y RI del cambio absoluto y porcentual en FGe y CíCr por cuartiles del valor basal

| Cambio absoluto y % de FGe y CíCr por cuartiles de valor basal | Biterapia | | | Triple terapia | | | Valor de p | |
|--|-----------|-----------------|------------|----------------|-----------------|-------------|------------|------|
| | n | Cambio absoluto | Cambio % | n | Cambio absoluto | Cambio % | Abs | % |
| Filtrado glomerular estimado (% CKD-EPI, RI) | | | | | | | | |
| - Cuartil 1: 55,27-88,44 | 39 | 7 (0; 13) | 7 (0; 18) | 23 | 6 (1; 13) | 8 (2; 17) | 0,97 | 0,84 |
| - Cuartil 2: 88,44-103,24 | 30 | 2 (-1; 7) | 1 (-1; 7) | 32 | 2 (-2; 8) | 2 (-2; 9) | 0,82 | 0,84 |
| - Cuartil 3: 103,24-111,83 | 27 | -1 (-5; 4) | -1 (-5; 3) | 35 | -1 (-7; 3) | -1 (-7; 3) | 0,62 | 0,62 |
| - Cuartil 4: 111,83-144,24 | 30 | -1 (-5; 3) | -1 (-4; 2) | 33 | -1 (-6; 1) | -1 (-5; 1) | 0,37 | 0,38 |
| Aclaramiento de Cr (% Cockcroft-Gault, RI) | | | | | | | | |
| - Cuartil 1: 51,37-95,05 | 38 | 8 (0; 13) | 11 (0; 17) | 24 | 4 (1; 11) | 5 (1; 13) | 0,35 | 0,32 |
| - Cuartil 2: 95,05-109,58 | 32 | 3 (-3; 15) | 3 (-3; 15) | 30 | 3 (-6; 9) | 2 (-6; 8) | 0,45 | 0,42 |
| - Cuartil 3: 109,58-128,36 | 27 | 5 (1; 13) | 4 (1; 11) | 35 | 3 (-6; 13) | 2 (-5; 11) | 0,41 | 0,41 |
| - Cuartil 4: 128,36-266,67 | 29 | -3 (-11; 17) | -2 (-8; 9) | 33 | -4 (-18; 6) | -3 (-12; 4) | 0,25 | 0,26 |

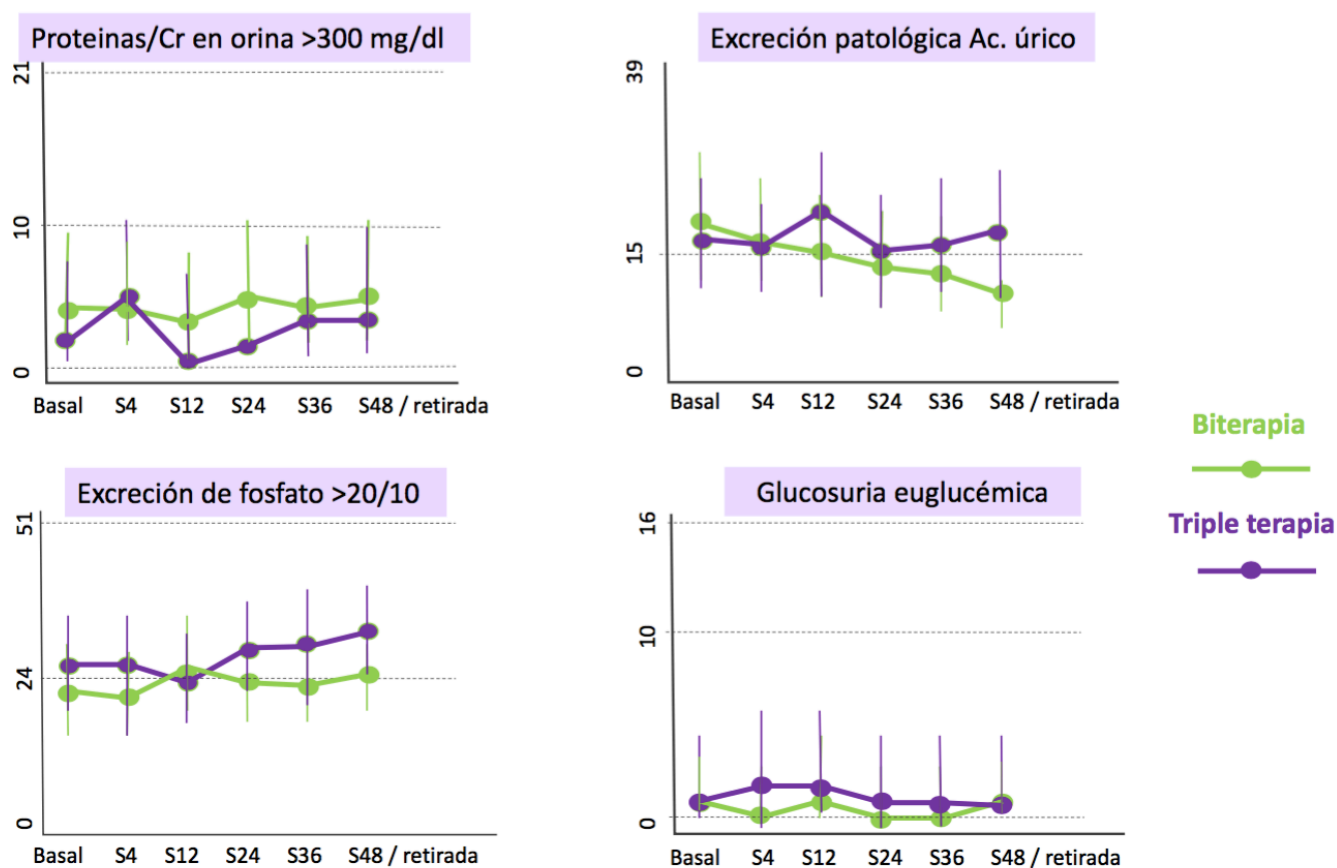
Además, se han analizado parámetros de daño renal incipiente (esto es, sin progresar necesariamente a un deterioro en el filtrado glomerular). Fueron analizados: proteinuria establecida (cociente proteínas/Cr >300 mg/dL); uricosuria (excreción patológica de ácido úrico); fosfaturia (excreción fosfato >20/10); glucosuria (presencia de glucosuria euglucémica).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que cambiaron a BT respecto de los que continuaron en TT, para ninguno de estos parámetros.

Tabla 27. Diferencia de proporciones en parámetros de daño renal subclínico (ITT-e)

| Parámetros de funcionalidad renal Proporción pacientes con valor en rango patológico | Biterapia | Triple terapia | IC95% diferencia |
|---|----------------|----------------|---------------------|
| Cociente proteínas / Creatinina >300 mg/dL | 6/122 (4,9%) | 4/120 (3,3%) | 1,6% (-3,4; 6,6) |
| Excreción patológica de ácido úrico | 11/113 (9,7%) | 20/112 (17,9%) | -8,1% (-17,1; 0,8) |
| Excreción de fosfato >20/10 | 29/112 (25,9%) | 37/112 (33%) | -7,1% (-19; 4,8) |
| Glucosuria euglucémica | 1/111 (0,9%) | 2/223 (0,9%) | 0% (-2,5; 2,5) |

Figura 21. Gráficos de proporciones en parámetros de daño renal subclínico (Cociente proteínas/creatinina >300, Excreción fosfato >20/10, Excreción patológica de Ac. úrico, Glucosuria euglucémica) por visita del estudio



4.4.3. Acontecimientos adversos en la población ITT-e

Para obtener información de seguridad completa y evaluar la posible intolerancia a alguno de los fármacos del estudio, se documentaron de forma sistemática y exhaustiva los efectos adversos emergentes durante todo el periodo de seguimiento (hasta la visita de seguridad). Se recogió información de grado y causalidad con los fármacos. En la siguiente tabla, se enumeran y clasifican (por frecuencia y gravedad) todos los efectos adversos registrados en el CRDe.

Tabla 28. Acontecimientos adversos y discontinuaciones por evento adverso (EA) o intolerancia (ITT-e)

| | Biterapia | | Triple terapia | | Valor de p |
|--|------------------|------------|------------------|------------|------------|
| | Nº pacientes (%) | Nº eventos | Nº pacientes (%) | Nº eventos | |
| Cualquier evento adverso | 88 (69,8%) | 197 | 93 (75,6%) | 207 | 0,3071 |
| Evento adverso grado 2-4 | 15 (11,9%) | 17 | 18 (14,6%) | 30 | 0,5254 |
| Evento adverso grave (AAG) | 6 (4,8%) | 6 | 6 (4,9%) | 7 | 0,9659 |
| Discontinuación por EA o intolerancia | 1 (0,8%) | 1 | 2 (1,6%) | 2 | 0,5472 |
| Eventos adversos que ocurren en al menos el 5% de los pacientes en algún grupo de tratamiento | | | | | |
| - Respiratorios | 31 (24,6%) | 42 | 29 (23,6%) | 36 | 0,8499 |
| - Infecciones / infestaciones | 22 (17,5%) | 26 | 18 (14,6%) | 23 | 0,5437 |
| - Digestivos | 18 (14,3%) | 22 | 22 (17,9%) | 27 | 0,4392 |
| - Musculoesqueléticos | 16 (12,7%) | 17 | 22 (17,9%) | 27 | 0,2551 |
| - Neuropsiquiátricos | 12 (9,5%) | 15 | 12 (9,8%) | 15 | 0,9505 |
| - Metabólicos | 13 (10,3%) | 15 | 8 (6,5%) | 9 | 0,2790 |
| - Genitourinarios | 8 (6,3%) | 9 | 6 (4,9%) | 6 | 0,6144 |
| - Alteraciones generales | 7 (5,6%) | 8 | 7 (5,7%) | 8 | 0,9630 |
| - ORL | 7 (5,6%) | 7 | 8 (6,5%) | 8 | 0,7531 |
| - Alteraciones del sistema nervioso | 6 (4,8%) | 6 | 7 (5,7%) | 9 | 0,7418 |
| - Cavidad oral | 3 (2,4%) | 5 | 7 (5,7%) | 7 | 0,1835 |
| Eventos adversos de laboratorio grado 3-4 | | | | | |
| - Cualquier evento adverso 3-4 | 4 (3,2%) | 6 | 4 (3,3%) | 4 | 0,9724 |
| - GOT >5x35 UI/L | 0 (0%) | 0 | 1 (0,8%) | 1 | 0,3105 |
| - GPT >5x40 UI/L | 0 (0%) | 0 | 0 (0%) | 0 | - |
| - Triglicéridos >750 mg/dL | 0 (0%) | 0 | 0 (0%) | 0 | - |
| - Colesterol >302 mg/dL | 4 (3,2%) | 6 | 3 (2,4%) | 3 | 0,7255 |

Se produjeron acontecimientos adversos graves (sin relación causal con ningún fármaco de estudio) en un 4,8% de los pacientes en biterapia y 4,9% de los pacientes en triple terapia. El 0,8% de los pacientes en BT y el 1,6% en TT tuvieron que

discontinuar los fármacos de estudio debido a acontecimientos adversos. Ninguna de estas diferencias entre ambos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.

Los EAs que motivaron discontinuación en el estudio fueron:

- Hiperlipidemia con contraindicación para pautar estatinas (por mialgias), en la rama de BT.
- Diarrea en la rama de TT, sospechándose inicialmente relación con medicación del estudio (DRV); eventualmente demostrada como diarrea infecciosa, sin relación causal.
- Debut de linfoma de Hodgkin en la rama de TT, sin relación con la medicación de estudio.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas por grupo de tratamiento en la ocurrencia de cualquier EA, EA grado 2-4, EA por grupo semiológico o alteraciones de laboratorio grado 3-4.

En el anexo E se detallan todos los EA grado 2-4 documentados durante el estudio.

4.4.4. Análisis de resistencias

Un punto clave del análisis fue la posibilidad de emergencia de resistencias en los fracasos virológicos. Por protocolo, siempre que fuese posible amplificar el material genético, se obtuvo un genotipo en toda muestra con >400 cp/ml de RNA viral. En la siguiente tabla se muestran todas las determinaciones con carga viral superior a 400 cp/ml, indicándose si la amplificación fue factible, y el resultado del estudio genotípico. Cabe destacar que 2 de los 3 pacientes de la rama de biterapia fueron considerados como fracasos y retirados del estudio. El tercer paciente mantuvo la BT, y tras reforzar la adherencia alcanzó la supresión virológica en el momento del análisis (semana 48), por lo que no se considera un fracaso de la terapia en el análisis primario. En cuanto a

los pacientes que tuvieron un repunte viral superior a 400 cp/ml en la rama de TT, se mantuvieron en el estudio con la misma pauta y en semana 48 tenían una CV<50 cp/ml, por lo que ninguno de ellos se consideró como fracaso virológico en el análisis primario.

Tabla 29. Estudios de resistencia realizados ante fracaso con CV>400 cp/ml.

| Código de paciente | Visita del estudio | 1ª Carga viral (cp/ml) | 2ª Carga viral (cp/ml) | Genotipo de resistencias | Observaciones |
|-----------------------|--------------------|------------------------|------------------------|--|--|
| BITERAPIA | | | | | |
| 008-006 | Basal | 80 | 800 | Prot y TI: sin mutaciones | Discontinuación del estudio por fracaso (fracaso snapshot s48) |
| 011-004 | Semana 24 | 988 | 259 | No amplifica | Discontinuación del estudio por fracaso (fracaso snapshot s48) |
| 002-032 | Semana 32 | 6805 | 165 | Prot: L10I, V77I TI: sin mutaciones | Adherencia 49% (CV <50 cp/ml en s48) |
| TRIPLE TERAPIA | | | | | |
| 006-012 | Semana 24 | 427 | <20 | No amplifica | CV<50 cp/ml en s48 |
| 064-010 | Semana 12 | 447.557 | 5621 | Prot: V10I, W71T TI: D76W Sin mutaciones | CV<50 cp/ml en s48 |

Por lo tanto, las únicas mutaciones detectadas de los pacientes en fracaso, fueron polimorfismos que no confieren resistencia a los fármacos del estudio.

Todos los pacientes que fueron considerados como fracasos virológicos en la ventana semana 48 por el algoritmo snapshot de la FDA (2 en el grupo de BT, 2 en el grupo de TT), tuvieron viremias <400 cp/ml, por lo que no se pudo obtener genotipo viral.

Tabla 30. Viremia en s48 de los pacientes con fracaso virológico según el algoritmo snapshot

| | CV en semana 48 (cp/ml) | CV de confirmación |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|
| BITERAPIA | | |
| 007-005 | 125 | 130 |
| 011-006 | 116 | <20 (fuera de ventana snapshot) |
| TRIPLE TERAPIA | | |
| 018-005 | 196 | 68 |
| 067-009 | 79 | <20 (fuera de ventana snapshot) |

En el anexo F se detallan todas las determinaciones de $CV \geq 50$ cp/ml detectadas en cualquier visita del estudio. En total, 37 pacientes tuvieron viremia detectable en algún momento del estudio (pudiendo traducirse en blip o fracaso virológico). Se especifica la consideración como éxito o fracaso para los análisis por snapshot y TLOVR de la FDA, en cada caso.

4.4.5. Análisis de adherencia

Se realizó un análisis de adherencia basado en las respuestas obtenidas en el cuestionario autoadministrado SMAQ, en cada visita. Se presentan en este apartado los análisis de valoración de adherencia al tratamiento en la semana 48, en la población ITT-e. La valoración de adherencia global es del 88,1% para los pacientes en BT (ausencia de datos 2,4%) y 91,1% para los pacientes en TT. Una adherencia óptima (95-100%) se cumple en el 77% de los pacientes en BT y 80,5% de los pacientes en TT. En ninguno de los análisis propuestos se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla 31. Valoración de la adherencia al tratamiento en la semana 48, ITT-e

| | BT n= 126 | TT n= 123 | Total n= 249 | Valor de p |
|--|--------------|--------------|-----------------|------------|
| Valoración de adherencia global | | | | |
| No | 12 (9,5%) | 11 (8,9%) | 23 (9,2%) | 0,222 |
| Si | 111 (88,1%) | 112 (91,1%) | 223 (89,6%) | |
| Ausencia de datos | 3 (2,4%) | 0 (0,0%) | 3 (1,2%) | |
| Alguna vez, ¿olvida tomar la medicación? | | | | |
| No | 89 (70,6%) | 90 (73,2%) | 179 (71,9%) | 0,746 |
| Si | 22 (17,5%) | 22 (17,9%) | 44 (17,7%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? | | | | |
| No | 6 (4,8%) | 8 (6,5%) | 14 (5,6%) | 0,647 |
| Si | 105 (83,3%) | 104 (84,6%) | 209 (83,9%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| Alguna vez, ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal? | | | | |
| No | 109 (86,5%) | 110 (89,4%) | 219 (88,0%) | 0,747 |
| Si | 2 (1,6%) | 2 (1,6%) | 4 (1,6%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? | | | | |
| No | 106 (84,1%) | 109 (88,6%) | 215 (86,3%) | 0,571 |
| Si | 5 (4,0%) | 3 (2,4%) | 8 (3,2%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? | | | | |
| A: ninguna | 97 (77,0%) | 99 (80,5%) | 196 (78,7%) | 0,128 |
| B: 1-2 | 14 (11,1%) | 9 (7,3%) | 23 (9,2%) | |
| C: 3-5 | 0 (0,0%) | 4 (3,3%) | 4 (1,6%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación? | | | | |
| 0 | 86 (68,3%) | 84 (68,3%) | 170 (68,3%) | 0,488 |
| 1 | 10 (7,9%) | 10 (8,1%) | 20 (8,0%) | |
| 2 | 12 (9,5%) | 10 (8,1%) | 22 (8,8%) | |
| 3 | 2 (1,6%) | 4 (3,3%) | 6 (2,4%) | |
| 4 | 0 (0,0%) | 2 (1,6%) | 2 (0,8%) | |
| 5 | 0 (0,0%) | 2 (1,6%) | 2 (0,8%) | |
| 12 | 1 (0,8%) | 0 (0,0%) | 1 (0,4%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |
| ¿El paciente es adherente al tratamiento? | | | | |
| No | 26 (20,6%) | 28 (22,8%) | 54 (21,7%) | 0,684 |
| Si | 100 (79,4%) | 95 (77,2%) | 195 (78,3%) | |
| Ausencia de datos | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | |
| Porcentaje de adherencia | | | | |
| 65-84% | 0 (0,0%) | 4 (3,3%) | 4 (1,6%) | 0,128 |
| 85-94% | 14 (11,1%) | 9 (7,3%) | 23 (9,2%) | |
| 95-100% | 97 (77,0%) | 99 (80,5%) | 196 (78,7%) | |
| Ausencia de datos | 15 (11,9%) | 11 (8,9%) | 26 (10,4%) | |

En el anexo G se detalla el porcentaje de adherencia por visita del estudio (semanas 4,12,36 y 48).

4.4.6. Análisis de seguridad por grupo de nucleósidos en la población ITT-e

Además de los análisis de eficacia descritos, se realizó un estudio comparativo de las principales variables de seguridad en función de la combinación de nucleósidos (TDF/FTC vs ABC/3TC) que recibían los pacientes en el momento de ser reclutados para el estudio.

Respecto a los valores basales de perfil lipídico y renal por grupo de nucleósidos en la población ITT-e, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el Colesterol total, Col-HDL, Col-LDL y FGe (CKD-EPI). Se encontraron valores ligeramente superiores de Colesterol total, Col-HDL y Col-LDL y valor ligeramente inferior de FGe en el grupo de ABC/3TC comparado con TDF/FTC.

Tabla 32. Análisis de las mediciones basales por grupo de nucleósidos en la población ITT-e.

| | TDF/FTC (n=186) | | ABC/3TC (n=63) | | Valor de p |
|--|--------------------|------------|-------------------|------------|------------------|
| Visita Basal | n | Media (DE) | n | Media (DE) | |
| Perfil lipídico | | | | | |
| - Colesterol total (mg/dl) | 186 | 178 (33) | 63 | 202 (41) | <0,001 |
| - Colesterol-HDL (mg/dl) | 185 | 45 (11) | 62 | 52 (18) | <0,001 |
| - Cociente Colesterol total/HDL | 185 | 4 (1) | 62 | 4 (1) | 0,775 |
| - Colesterol-LDL (mg/dl) | 184 | 109 (30) | 60 | 122 (32) | 0,004 |
| - Triglicéridos (mg/dl) | 186 | 127 (74) | 63 | 146 (64) | 0,069 |
| Perfil renal | | | | | |
| - CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) | 186 | 102 (16) | 63 | 96 (18) | 0,016 |
| - Cockcroft-Gault (ml/min) | 185 | 115 (30) | 63 | 109 (30) | 0,183 |
| - Creatinina en sangre (mg/dl) | 186 | 0,9 (0,2) | 63 | 0,9 (0,2) | 0,181 |
| | n | % | n | % | |
| Parámetros de daño renal incipiente | | | | | |
| - Cociente proteínas/creatinina >300 mg/dL | 5/180 | 2,8% | 2/58 | 3,4% | 0,793 |
| - Excreción patológica de ácido úrico | 27/149 | 18,1% | 8/48 | 16,7% | 0,819 |
| - Excreción fosfato >20/10 | 34/160 | 21,3% | 17/54 | 31,5% | 0,127 |
| - Glucosuria euglicémica | 1/182 | 0,5% | 1/61 | 1,6% | 0,415 |

En la comparación del cambio medio (o diferencia de proporciones) en la semana 48 respecto al valor basal de estos parámetros de seguridad, no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas por grupo de nucleósidos en la población
ITT-e entre la biterapia y la triple terapia.

Tabla 33. Diferencia entre Biterapia y triple terapia del cambio medio (o diferencia de proporciones) en la semana 48 con respecto al basal por grupo de nucleósidos en la población ITT-e. A) TDF/FTC; B) ABC/3TC; C) Comparativa TDF vs FTC (diferencia de medias / proporciones)

| A) Tenofovir / Emtricitabina | Media basal | | | | Cambio medio | | Diferencia IC95% ajustada | Valor de p |
|----------------------------------|-------------|--------------|----|--------------|--------------|-------------|---------------------------|------------|
| | BT | | TT | | BT | TT | | |
| | n | Media (DE) | n | Media (DE) | Media (DE) | Media (DE) | | |
| Colesterol (mg/dl) | 93 | 183,1 (33,5) | 93 | 173,7 (32,2) | 18,0 (33,2) | 4,3 (23,7) | 15,3 (7,0;23,5) | <0,001 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 92 | 45,2 (11,1) | 93 | 44,2 (11,3) | 4,6 (8,2) | 0,2 (8,4) | 4,6 (2,3;6,9) | <0,001 |
| Cociente Total/HDL | 92 | 4,2 (1,2) | 93 | 4,1 (1,1) | 0,1 (0,8) | 0,2 (1,4) | -0,1 (-0,4;0,2) | 0,445 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 91 | 112,1 (32,1) | 93 | 105,6 (27,2) | 12,6 (27,9) | 4,3 (22,0) | 9,7 (2,4;17,0) | 0,010 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 93 | 130,8 (78,7) | 93 | 123,7 (69,3) | 8,3 (63,8) | -0,1 (59,4) | 11,2 (-5,9;28,3) | 0,198 |
| CKD-EPI (ml/min/1,73m2) | 93 | 99,9 (16,3) | 93 | 103,8 (16,1) | 1,1 (9,3) | -0,6 (9,8) | 0,9 (-1,7;3,5) | 0,488 |
| Cockcroft-Gault (ml/min) | 93 | 111,8 (30,3) | 92 | 118,0 (30,3) | 6,4 (16,7) | 1,5 (18,0) | 3,9 (-1,1;8,8) | 0,125 |
| Creatinina sangre (mg/dl) | 93 | 0,9 (0,1) | 93 | 0,9 (0,2) | 0,0 (0,1) | 0,0 (0,1) | 0,0 (0,0;0,0) | 0,628 |

| | BT | TT | Diferencia proporción a 48 semanas | Valor de p |
|--|---------------|---------------|------------------------------------|------------|
| | N (%) | N (%) | | |
| Cociente proteínas/creatinina >300 mg/dL | 3/88 (3,4%) | 2/92 (2,2%) | 1,2% (-5,1%;7,5%) | 0,075 |
| Excreción patológica de ácido úrico | 13/73 (17,8%) | 14/76 (18,4%) | -7,7% (-17,6%;2,1%) | 0,021 |
| Excreción de fosfato >20/10 | 15/81 (18,5%) | 19/79 (24,1%) | -7,7% (-20,5%;5,1%) | 0,051 |
| Glucosuria euglucémica | 1/90 (1,1%) | 0/92 (0,0%) | | |

| B) Abacavir / Lamivudina | Media basal | | | | Cambio medio | | Diferencia IC95% ajustada | Valor de p |
|---|-------------|--------------|------------|--------------|--------------|-------------|---------------------------|------------|
| | BT | | TT | | BT | TT | | |
| | Media (DE) | n | Media (DE) | | Media (DE) | Media (DE) | | |
| Colesterol (mg/dl) | 33 | 200,0 (39,0) | 30 | 204,4 (43,3) | 0,7 (23,8) | -0,8 (34,7) | 0,7 (-13,5;14,8) | 0,925 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 32 | 53,0 (22,2) | 30 | 51,1 (12,7) | -1,1 (8,6) | -3,5 (8,3) | 2,8 (-1,1;6,7) | 0,162 |
| Cociente Total/HDL | 32 | 4,0 (1,0) | 30 | 4,2 (1,3) | 0,1 (0,7) | 0,3 (1,0) | -0,2 (-0,8;0,3) | 0,414 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 31 | 119,8 (29,8) | 29 | 124,6 (33,7) | 1,7 (25,0) | -0,8 (31,5) | 1,4 (-11,4;14,2) | 0,825 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 33 | 143,5 (66,8) | 30 | 149,5 (62,0) | -5,6 (86,1) | -2,3 (60,0) | -5,6 (-35;23,8) | 0,708 |
| CKD-EPI (ml/min/1,73m²) | 33 | 94,1 (19,2) | 30 | 98,0 (15,8) | 1,0 (8,8) | 1,6 (9,5) | -1,4 (-5,7;3,0) | 0,540 |
| Cockcroft-Gault (ml/min) | 33 | 104,3 (30,9) | 30 | 114,2 (28,3) | 0,9 (21,7) | -1,0 (15,6) | 0,3 (-8,2;8,8) | 0,951 |
| Creatinina sangre (mg/dl) | 33 | 0,9 (0,3) | 30 | 0,9 (0,2) | 0,0 (0,2) | 0,0 (0,1) | 0,0 (0,0;0,1) | 0,327 |

| | BT | TT | Diferencia proporción a 48 semanas | Valor de p |
|--|--------------|--------------|------------------------------------|------------|
| | N (%) | N (%) | | |
| Cociente proteínas/creatinina >300 mg/dL | 2/31 (6,5%) | 0/27 (0,0%) | 3,1% (-2,9%;9,2%) | 0,092 |
| Excreción patológica de ácido úrico | 6/27 (22,2%) | 2/21 (9,5%) | -10,2% (-30,2%;9,9%) | 0,099 |
| Excreción fosfato >20/10 | 9/30 (30,0%) | 8/24 (33,3%) | -6,7% (-30,6%;17,2%) | 0,172 |
| Glucosuria euglucémica | 0/32 (0,0%) | 1/29 (3,4%) | -0,3% (-9,0%;8,4%) | 0,084 |

| C) | Diferencia de medias ajustada (BT-TT) IC95% | | Valor de p interaccion |
|----------------------------------|--|------------------|---------------------------|
| | TDF/FTC | ABC/3TC | |
| Colesterol (mg/dl) | 15,3 (7,0;23,5) | 0,7 (-13,5;14,8) | 0,082 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 4,6 (2,3;6,9) | 2,8 (-1,1;6,7) | 0,439 |
| Cociente Total/HDL | -0,1 (-0,4;0,2) | -0,2 (-0,8;0,3) | 0,746 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 9,7 (2,4;17,0) | 1,4 (-11,4;14,2) | 0,272 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 11,2 (-5,9;28,3) | -5,6 (-35;23,8) | 0,332 |
| CKD-EPI (ml/min/1,73m2) | 0,9 (-1,7;3,5) | -1,4 (-5,7;3,0) | 0,379 |
| Cockcroft-Gault (ml/min) | 3,9 (-1,1;8,8) | 0,3 (-8,2;8,8) | 0,469 |
| Creatinina sangre (mg/dl) | 0,0 (0,0;0,0) | 0,0 (0,0;0,1) | 0,274 |

| | Diferencia de proporciones (BT-TT) IC95% | | Valor de p interacción |
|---|---|----------------------|---------------------------|
| | TDF/FTC | ABC/3TC | |
| Cociente proteínas/creatinina >300mg/dL | 1,2% (-5,1%;7,5%) | 3,1% (-2,9%;9,2%) | NA |
| Excreción patológica de ácido úrico | -7,7% (-17,6%;2,1%) | -10,2% (-30,2%;9,9%) | 0,974 |
| Excreción de fosfato >20/10 | -7,7% (-20,5%;5,1%) | -6,7% (-30,6%;17,2%) | 0,894 |
| Glucosuria euglucémica | 0 | -0,3% (-9,0%;8,4%) | NA |

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primer ensayo clínico que compara la eficacia de la biterapia 3TC+DRV/r QD frente a mantener triple terapia con TDF/FTC o ABC/3TC + DRV/r QD, en pacientes con buen control virológico previo y sin evidencia de resistencias a lamivudina o darunavir. Se ha demostrado la no-inferioridad de la biterapia en el análisis principal y los 5 análisis de sensibilidad realizados (figura 15).

Tratándose de pacientes con buen control virológico y estabilidad inmunológica previa a su selección, se comprobó que no existe un mayor riesgo de pérdida de supresión virológica (respuesta viral persistente) y la cifra de CD4 no sufrió variaciones relevantes.

Globalmente, la tolerancia al tratamiento fue buena en ambos grupos de tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control lipídico a favor de la TT, especialmente en el grupo de pacientes que mantuvieron TDF/FTC frente a los que simplificaron a una BT, aunque la relevancia clínica parece discreta. No se observaron cambios en la función renal (FGe, parámetros de daño renal incipiente) entre los grupos de tratamiento.

La adherencia global fue aceptable. En el análisis de subgrupos de pacientes (edad, tiempo de indetectabilidad, cifra basal y nadir de CD4, coinfección por VHC, ITIAN basales) no se encontró ningún grupo susceptible de un mayor fracaso en el tratamiento con BT.

Nuestro estudio es aleatorizado, por lo que se presupone homogeneidad en las **características basales de la población de estudio**, entre ambos grupos de tratamiento. Se comprobó que esta premisa se cumplía en nuestra población de estudio para la mayoría de las variables.

Las características demográficas muestran que es una población de edad madura (mediana 43 años), mayoritariamente varones (83%) y de raza caucásica (85%). La vía de adquisición más frecuente fue la sexual (HSH en el 55%).

En la mayoría de los casos no había un genotipo basal disponible (68,3%) pero no por ello se excluyeron del estudio: se analizó la Historia de TAR detallada, y se descartaron razonablemente resistencias a lamivudina o darunavir.

Nuestra población incluyó, por tanto, pacientes que habitualmente se excluyen en otros estudios de simplificación, con criterios más restrictivos. Este aspecto permitirá la aplicabilidad de los resultados de nuestro estudio a una amplia población de pacientes con VIH, sin reducirlo a pacientes con genotipo basal documentado y libres de fracaso previo, siempre y cuando cumplan los criterios de seguridad esenciales (CV indetectable al menos 6 meses, sin posibilidad de resistencias a 3TC ni DRV/r).

Hasta un 24,1% de los pacientes tenían anticuerpos positivos frente a VHC, con co-infección activa (hepatitis C crónica) en un 14% de la muestra. La vía de transmisión de VHC sería la habitual (parenteral [un 13,7% de nuestra población de estudio eran ex-UDVP] y sexual [HSM y HSH]). Estos pacientes no iniciaron tratamiento de VHC con fármacos antivirales directos durante el estudio, por lo que no tenemos información de su eventual respuesta viral sostenida.

La mediana del nadir de CD4 de la población de estudio se sitúa en 246 céls/ μ l (rango 120-327), por lo que se puede afirmar que en un alto porcentaje cumplían la definición de diagnóstico tardío del Consenso Europeo (<350 céls/ μ l), si bien prácticamente todos gozaban de una buena situación inmunoviológica en el momento de inclusión en el estudio, con mediana de CD4 basal de 589 céls/ μ l (rango 443-762).⁶⁸

Se encontraron determinadas diferencias entre los dos grupos de aleatorización, que se atribuyen al azar y al tamaño limitado de las poblaciones:

- Historia de Diabetes mellitus y Depresión mayor (más prevalente en el grupo de biterapia). Además, los pacientes en BT tomaban más co-medicaciones. Sin embargo, la información recogida en el CRDe (procedente de la Historia Clínica fuente) podría no ser absolutamente exhaustiva, en concreto en las entidades

psicológicas o en algunas indicaciones farmacológicas (antihipertensivos, psicofármacos). Considerando la información referente a las co-medicaciones, se documentaron en el grupo de TT psicofármacos que habitualmente se indican en alteraciones del estado del ánimo. No obstante, es probable que haya un infradiagnóstico de estas morbilidades en esta población. Nuestro grupo comunicó recientemente una prevalencia de depresión no diagnosticada del 21,2% de pacientes atendidos en una Unidad monográfica de VIH.⁶⁹

- Consumo activo de alcohol (más prevalente en el grupo de triple terapia): se consideró activo >1 vaso al día, aunque no había datos en el 8,7% del grupo de biterapia, por lo que las diferencias pudieran estar magnificadas por la ausencia de datos.
- Tiempo de indetectabilidad: por azar, se encontraron diferencias con mayor tiempo de indetectabilidad en el grupo de TT. Los rangos que limitan cada intervalo (en semanas) son amplios, mostrando variabilidad de la muestra.

Por último, cabe destacar que un 20,5% de los pacientes padecían hiperlipidemia en el momento de la inclusión y solo la mitad recibía terapia dirigida con fármacos (estatinas / fibratos), probablemente confiando en la optimización de medidas higiénico-dietéticas.

Pasando a interpretar nuestros resultados, se concluyó la no-inferioridad de **eficacia en el tratamiento**. En el análisis primario (CV indetectable en la ventana snapshot 48 semanas), la pequeña diferencia, no significativa, a favor de la triple terapia (4%) se debe fundamentalmente a causas no virológicas (pérdidas de seguimiento, retirada de CI). Como se ha comentado, nuestra población a diferencia de otros estudios, es una población experimentada, con pocas restricciones en la selección (se permitieron múltiples líneas de tratamiento y fracaso previo). A pesar de ello, la tasa de éxito terapéutico fue muy elevada en ambos grupos de tratamiento.

No se realizaron análisis intermedios programados o no programados en el ensayo. Todos los análisis se realizaron una vez completo el seguimiento de 48 semanas de todos los pacientes, aspecto que consideramos de valor positivo en un estudio abierto.

El diseño de nuestro estudio demostró la no-inferioridad utilizando como referencia un margen de diferencias del 12% en la eficacia terapéutica, el mismo valor que se ha utilizado por consenso en estudios de registro que evalúan estrategias de simplificación similares. Sin embargo, tras haber finalizado el reclutamiento de pacientes de nuestro ensayo, en Noviembre de 2015 la FDA recomendó un nuevo objetivo primario para ensayos clínicos que evalúen no-inferioridad en terapias de cambio.⁶⁴ Este objetivo se centra en la tasa de fracaso virológico para cada grupo de tratamiento, en lugar de la proporción de pacientes evaluables con supresión virológica (libres de “fracaso terapéutico”, es decir, pacientes con datos evaluables en la ventana de análisis, sin fracaso virológico ni pérdida de seguimiento o retirada por eventos adversos). Para este nuevo objetivo de la FDA basado en fracaso virológico puro, el margen de la diferencia se acota al 4% para establecer la no-inferioridad. Nuestro ensayo no tiene suficiente potencia estadística para demostrar la no-inferioridad con el nuevo objetivo propuesto; en un análisis post-hoc no lo cumpliría y adoptarlo como *endpoint* supondría un nuevo diseño y nuevo cálculo del tamaño muestral. Tenemos interés en desarrollar un meta-análisis que englobe los estudios OLE, SALT, ATLAS-M y DUAL, para hacer posible este análisis con suficiente potencia estadística. Al menos, podemos afirmar con nuestros resultados que el fracaso virológico como causa de fracaso es infrecuente, y en ningún caso se asoció a emergencia de resistencias.

Se realizaron análisis secundarios de eficacia siguiendo el algoritmo snapshot programado en poblaciones ITT, PPP y DO, para aumentar la sensibilidad del ensayo para encontrar diferencias. Los resultados favorables obtenidos en todos ellos, sin encontrar diferencias (límite inferior del IC95% de las diferencias mayor de -12%) dan mayor robustez a los resultados.

El análisis realizado utilizando como dintel la CV <200 cp/ml pretende minimizar errores de interpretación de fracaso virológico por variabilidad de la técnica o blips. No difiere de los anteriores, dado que las tasas de éxito virológico y RVP fueron muy elevadas en ambos grupos.

El análisis TLOVR se programó a posteriori, para favorecer la comparación entre estudios de simplificación y mejorar la sensibilidad de encontrar fracasos virológicos. Nuevamente, se confirmó la no-inferioridad entre los dos regímenes comparados. En el Anexo F se detallan los pacientes que constituyeron un fracaso virológico con este algoritmo, comparado con el algoritmo snapshot.

Si realizamos una **comparación con los ensayos más recientes** que analizan la simplificación a biterapia con 3TC+IP/r (ATLAS-M, SALT y OLE), las tasas de eficacia de nuestro estudio fueron muy elevadas, tanto para biterapia como para triple terapia.^{38,41,43}

Cabría considerar que existen pequeñas diferencias en los criterios inclusión de estos estudios. Los pacientes de nuestro ensayo, al igual que en los estudios ATLAS-M y OLE, ya están tolerando un régimen concreto basado en un IP/r, que se mantiene sin cambios en el protocolo de seguimiento. En cambio, en el estudio SALT, cualquier triple terapia previa podía ser incluida en el estudio, suponiendo el grupo control *per sé* un cambio de TAR para algunos pacientes (cambios esperables de tolerabilidad que pueden conducir a mayor fracaso terapéutico). No obstante, por el diseño de este estudio (con un periodo de inducción común para ambos grupos, con TT basada en el ATV/r) y la proporción de pacientes que ya tomaban IP/r en la selección (65%), nos parece que sus resultados merecen compararse con el resto de ensayos en tasas de eficacia y tolerabilidad, aunque con cautela por el posible impacto del criterio de elegibilidad.

En la práctica clínica habitual, el paciente con buen control virológico y candidato a una simplificación con 3TC+IP/r accedería a la misma manteniendo el IP/r original. En este sentido, el diseño de nuestro estudio mantiene esta coherencia. Teniendo en cuenta que

DRV se ha convertido en el IP/r de uso mayoritario en nuestro medio, la biterapia de referencia sería 3TC+DRV/r QD.

Existen diferencias metodológicas importantes entre estos estudios, a tener en cuenta para interpretar la eficacia terapéutica obtenida en cada uno de ellos.

El **estudio OLE** utiliza para su objetivo primario el algoritmo **TLOVR a 48 semanas en población ITT** (incluye a pacientes que abandonan el ensayo antes de iniciar el tratamiento del estudio: 5 pacientes asignados a BT y 6 pacientes a TT). Su eficacia fue del 88% vs 87%, diferencia -1,2% (IC95% -9,6 a 7,3). Nuestros datos de eficacia por TLOVR son ligeramente superiores, pero incluye solo a la población ITT-e (excluye a los pacientes que no llegan a tomar una dosis de medicación), por lo que, en realidad, estimamos que los resultados de eficacia serían muy similares. Los datos de eficacia terapéutica en la PPP son aparentemente superiores en el estudio OLE (eficacia 97,3% en BT y 97,3% en TT), aunque nuevamente hay que considerar que se utiliza un algoritmo diferente para este análisis de sensibilidad (TLOVR vs snapshot), que puede justificar en parte, la diferencia entre estudios.

El tiempo de indetectabilidad previo a la entrada en el estudio era muy prolongado (44 meses en BT vs 50 meses en TT). Además, hay que considerar que un 13% de los pacientes no recibían ITIAN de primera línea. En la actualidad parece poco probable que un paciente esté recibiendo combinaciones de ITIAN diferentes a TXF/FTC o ABC/3TC, por lo que nuestro estudio es más fiel al uso actual de análogos de nucleós(t)idos.

El **estudio SALT** utiliza para su análisis primario el algoritmo **TLOVR en población por protocolo** (excluye del análisis a pacientes que suponen violaciones de protocolo). La eficacia es algo más baja en cualquiera de las dos ramas del estudio (84% en BT, 78% en TT), comparado con nuestro ensayo. Como se ha mencionado, hay que considerar que la mayoría de los pacientes en el momento de selección no tomaban ATV/r (solo un 39%), y la tolerabilidad al fármaco pudo penalizar la eficacia terapéutica estimada. El efecto adverso más relevante fue la hiperbilirrubinemia. El tiempo de indetectabilidad previo era de 2 años y

medio, razonablemente prolongado. Se realizaron análisis de sensibilidad en población ITT a 48 semanas por snapshot (77% en BT y 76% en TT) y TLOVR (78% vs 76%). El valor añadido de este estudio es el tiempo de seguimiento, 96 semanas, con resultados que no muestran diferencias entre el régimen completo y el simplificado, y sin mayores pérdidas de eficacia una vez superado (y tolerado) el primer año del nuevo régimen propuesto: ITT a 96 semanas por snapshot 69,2% en BT vs 69,2% en TT; PPP a 96 semanas por TLOVR 74,4% en BT vs 73,9% en TT.

En este seguimiento prolongado es de destacar que se detectaron 9 fracasos virológicos en BT y 5 en TT, aunque solo en un caso se demostró emergencia de resistencias (mutación M184V en grupo de TT).

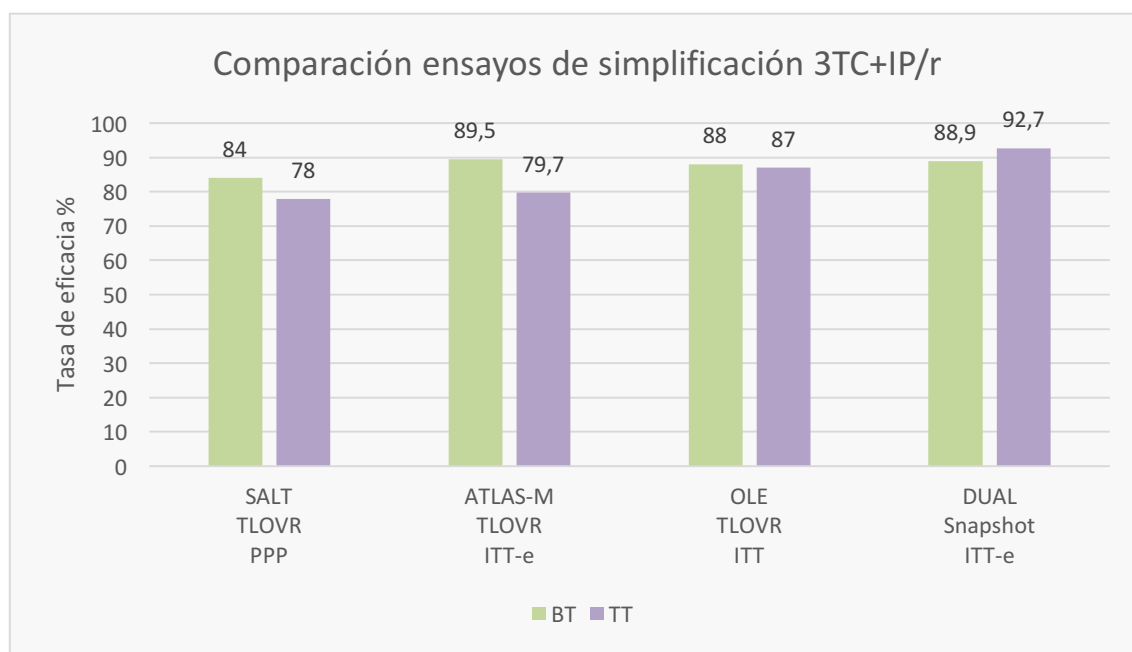
El estudio **ATLAS-M** utiliza para su análisis primario el algoritmo **TLOVR en población ITT a 48 semanas** (por lo tanto, es más afín al estudio OLE). Un requisito de selección es que los pacientes tomaran ATV/r durante al menos 3 meses, lo cual facilitaba la tolerabilidad esperable del fármaco en cualquiera de los dos grupos durante el ensayo y disminuía la posibilidad de fracaso por este motivo. La media de tiempo con CV indetectable antes de entrar en el estudio era de 2 años. El resultado mostró una eficacia mayor que en el estudio SALT (89,5% en BT vs 79,7% en TT), demostrando incluso la superioridad estadística de la BT (diferencia 9,8%, IC95% [1,2 a 18,4]). En este estudio, la rama de TT obtuvo tasas de eficacia inferiores a las que observamos en nuestro ensayo, y eso podría marcar la diferencia. Buscando una explicación, se podría plantear la hipótesis de que la triple terapia con ATV/r es más tóxica (especialmente acompañada de TDF/FTC). Sin embargo, este efecto no se observó en los resultados, y sí que se obtuvieron diferencias en el fracaso virológico: 9 pacientes (6,8%) en TT y 2 pacientes (1,5%) en BT. Esta peor respuesta virológica solo parece justificable por el azar.

Con estas comparaciones muy básicas, se podría generar una duda razonable en cuanto a la eficacia de ATV/r comparada con DRV/r. La fusión de bases de datos de estos ensayos

para realizar análisis por métodos estadísticos homogéneos parece un objetivo posible y que puede esclarecer esta discusión.

Al tratarse de estudios abiertos, la motivación de los pacientes y la intervención de los investigadores podría condicionar el cumplimiento de la pauta asignada.

Figura 22. Comparación de eficacia (objetivo primario a 48 semanas) de los ensayos de simplificación de triple terapia a biterapia con 3TC+IP/r.



Un objetivo importante para cualquier régimen de TAR es asegurar la supresión virológica mantenida. Hemos analizado con especial interés la **Respuesta Virológica Persistente**, teniendo en cuenta que en los estudios de monoterapia con IP/p existía mayor riesgo de pérdida de supresión virológica, con replicación de bajo nivel. En nuestro estudio hemos podido demostrar que no existen diferencias de la biterapia con respecto a la triple terapia para mantener el control virológico en ninguno de los análisis propuestos. La proporción de pacientes que mantienen la viremia indetectable en todas las visitas fue muy alta para ambos grupos (85,7% en BT vs 84,5% en TT) y la tasa de blips (único, doble o triple) tras la simplificación a biterapia también demostró ser no-inferior. El estudio OLE obtuvo resultados

similares para 3TC+LPV/r (sin blips en población ITT 87,3% en BT vs 87,6% en TT, diferencia 0,3% (IC95 -8,3 a 8,9). Por lo tanto, la biterapia con 3TC supera al fin esta barrera, que no salvaba la monoterapia.

El punto de inflexión entre la mono- y la bi-terapia para mantener la supresión virológica mantenida, en parte, puede explicarse por la vida media de los fármacos. Los IP/r tienen una vida media corta, de forma que, ante cualquier retraso u omisión en la toma del TAR, la monoterapia puede ser insuficiente para controlar la replicación viral, lo que se manifiesta con mayor tasa de blips y replicación de bajo nivel. La adición de lamivudina, con actividad intracelular y vida media más larga en este compartimento, dota al régimen de una mayor robustez. Se podría debatir si la emtricitabina (en lugar de lamivudina) ofrecería alguna ventaja añadida para diseñar una biterapia por su semivida más prolongada.⁶⁰ La diferencia no parece clínicamente relevante en triple terapia, y nuestro estudio muestra unos resultados que ofrecen escaso margen de beneficio adicional.

En conclusión, nuestro estudio cuestiona la necesidad de usar ITIAN adicionales a lamivudina en pacientes con un control virológico adecuado y con actividad plena de DRV, ya que no aportarían mayor potencia en el control virológico.

Resultan muy llamativos y prometedores los resultados del ensayo abierto **MOBIDIP** (ANRS 12286).^{70,71} Desarrollado en países de recursos limitados (África sub-sahariana), se seleccionaron pacientes con buen control virológico (2 CV <200 cp/ml en los últimos 6 meses) y situación inmunológica aceptable (CD4 >100/μl) con TAR estable de segunda línea con 2ITIAN+IP/p (fracaso previo a primera línea, que en su mayoría [96%] se traducía en mutaciones a 3TC/FTC [M184V]). Se incluyeron 256 pacientes, con una mediana de CD4 de 475 céls/μl, que fueron aleatorizados 1:1 a una terapia de simplificación. Un 70% recibían TDF/3TC y un 30% ABC/ddI en el momento basal (aunque en primera línea histórica previa al fracaso, las combinaciones utilizadas habían sido AZT/3TC o d4T/3TC). Se analizó la tasa de fracaso terapéutico de los pacientes que simplificaron a monoterapia con el mismo IP/p

(LPV/r BID o DRV/r QD) comparado con el cambio a biterapia con 3TC + IP/p (LPV/r o DRV/r). Se consideró fracaso terapéutico la viremia >500 cp/ml confirmada, la necesidad de reintroducción de ITIAN y la interrupción de IP/p. La superioridad estadística se establecía si la diferencia entre grupos de MT y BT superaba un margen del 12%. El diseño original planteó un análisis por ITT a 96 semanas, pero el estudio hubo de ser interrumpido de forma prematura por fracaso virológico en la rama de MT mayor al esperado (>20%).

En el análisis en semana 48 en población ITT, la tasa de fracaso terapéutico en BT fue del 3% (IC95% [0,8-7,6]) mientras que la MT obtuvo una tasa de fracaso terapéutico del 24,8% (IC95% [17,7-33%]), diferencia entre grupos de 21,8% (IC95% [13,9-29,7]), $p < 0,0001$. Es de destacar que desglosando la tasa de fracaso puramente virológico (CV >500 cp/ml confirmada), la BT aventaja a la MT (2% vs 21%). El fracaso no se asoció al IP/p utilizado, al nadir de CD4 ni a la adherencia.

La explicación que dan los autores para justificar la actividad paradójica que muestra la lamivudina en un escenario de resistencia universal, es que la capacidad replicativa del virus queda reducida en presencia de la mutación M184V y se incrementa la sensibilidad a los otros fármacos. Precisamente los pacientes que mantienen un cierto grado de adherencia son los susceptibles de desarrollar resistencias a 3TC/FTC y TAMs, frente a los no adherentes en absoluto, que acumularán más fracasos, pero no seleccionarán resistencias. Cabría investigar si las mutaciones de resistencia documentadas persisten “archivadas” durante muchos años o pueden desaparecer transcurrido un tiempo de supresión virológica bajo un TAR (triple terapia) de rescate.

Por lo tanto, el valor añadido de este estudio es que demuestra la superioridad en el control virológico de la BT con 3TC+IP/p respecto a la MT con IP/p en pacientes portadores de virus con resistencias adquiridas previamente, precisamente a lamivudina. Siendo el primer ensayo clínico que compara directamente la MT y la BT con IP/p en un perfil complicado de pacientes (con multirresistencias adquiridas), sus resultados otorgan mayor evidencia a

favor de la seguridad de esta BT como estrategia de reducción de toxicidades en el TAR de mantenimiento para pacientes que alcanzaron la supresión virológica tras rescate con triple terapia basada en 2ITIAN+ IP/p.

Otro capítulo que no podemos pasar por alto son las estrategias de simplificación que utilizan **regímenes de menor número de comprimidos** en lugar de menor número de fármacos.

El ensayo **SPIRIT** estudió la simplificación al comprimido único co-formulado TDF/FTC/RPV en pacientes con pauta basal de 2ITIAN+IP/r, y demostró la no-inferioridad con respecto a mantener la terapia previa.⁷² Sin embargo, la población de estudio cumplía criterios muy conservadores de selección, con solo 1-2 líneas de TAR previo y ausencia de fracaso virológico histórico. Quedaba, pues, excluido cualquier paciente con 2 o más CV de VIH >50cp/ml tras la primera supresión virológica y los pacientes con más de 2 líneas de TAR. A diferencia de nuestro estudio, todos los pacientes debían tener documentado un genotipo viral previo a cualquier inicio de TAR, donde el espectro de resistencias de exclusión no se limita a 3TC, sino que excluye también virus resistentes a TDF y RPV (en cambio, no a IP/p). En el estudio se aleatoriza 2:1 a realizar simplificación temprana o tardía (en semana 24), y es de diseño abierto. El análisis primario utiliza el algoritmo snapshot en población ITT-e en 24 semanas, con una eficacia del 93,7% para el grupo de TDF/FTC/RPV y 89,9% para el grupo que mantiene la triple terapia basada en IP/r (diferencia 3,8%, IC95% [-1,6 a 9,1]). En la semana 48 del estudio SPIRIT, el 89,3% de los pacientes que realizaron el cambio precoz, mantuvieron la supresión virológica, cifra muy similar a la de nuestro grupo de biterapia (88,9%). En este estudio se observaron pocos casos de emergencia de resistencias (<1%) una vez expuestos a TDF/FTC/RPV: 4/469 con la mutación M184V y 3/469 con aparición de resistencias a ITINN. Adicionalmente, un paciente desarrolló la mutación M184V cuando mantenía 2ITIAN+IP/p. El principal beneficio de esta estrategia de simplificación fue la mejoría del perfil lipídico (Colesterol total, LDL, Col-T/HDL, Triglicéridos) tras prescindir del IP/r, que permitió reducir considerablemente el riesgo cardiovascular en

los candidatos a la simplificación. No hubo diferencias reseñables en cuanto a la función renal, al mantener TDF en la nueva pauta. En conclusión, esta estrategia de simplificación resulta atractiva especialmente para reducir el TAR a un STR y obtener mejoría significativa de parámetros metabólicos, aunque queda restringida a una población ideal con escasas posibilidades de fracaso virológico para minimizar el riesgo de selección de resistencias a ITIAN e ITINN. Las tasas de eficacia son equiparables a las de nuestro ensayo.

El ensayo **Strategy-PI** demostró superioridad de la pauta TDF/FTC/EVG/cobi frente a mantener triple terapia con 2ITIAN+IP/p.^{73,74} Hay que tener en cuenta que, al igual que el ensayo SPIRIT y a diferencia de nuestro estudio, los pacientes seleccionados para esta simplificación fueron pacientes sin fracasos previos y con pocas líneas de tratamiento (1 o 2) y debían disponer de documentación de un genotipo basal con ausencia de resistencias a ITIAN. No era preciso disponer de la secuenciación para integrasa, pero quedaban excluidos los pacientes con exposición previa a InI. Un criterio adicional de exclusión era tener un FGe <70 ml/min. El diseño también era abierto. La aleatorización fue 2:1 para potenciar la rama del cambio. El análisis primario se basó en población ITT-e utilizando el algoritmo snapshot de la FDA a 48 semanas, y se obtuvieron tasas de eficacia muy elevadas: 93,8% en el grupo que simplificó a TDF/FTC/EVG/cobi y 87,1% en el grupo control con IP/r. Las tasas de eficacia de nuestro ensayo no son inferiores a las de este estudio. La diferencia (6,7%, IC95% [0,4-13,7]) se explicaba, fundamentalmente, por la excelente tolerabilidad del régimen basado en InI en comprimido único, que amortiguaba gran parte de los efectos adversos (gastrointestinales) a pesar de mantener un potenciador en su formulación. En este estudio la simplificación no aportó un beneficio clínicamente relevante en el perfil lipídico a 48 semanas, salvo para pacientes que tomaban LPV/r en el momento basal. En ningún caso hubo emergencia de resistencias. El seguimiento se prolongó hasta 96 semanas, con diferencia entre tratamientos del 17% (IC95% 8,7 a 27%) y observando en este plazo de tiempo algunas diferencias estadísticamente significativas (aunque clínicamente cuestionables) en el perfil lipídico. En conclusión, esta estrategia de

simplificación mostró superioridad frente a mantener IP/p en virtud de la buena tolerabilidad del fármaco y la ventaja que supone un comprimido co-formulado, pero nuevamente quedaría limitada a pacientes que tienen garantizada la respuesta a todos los fármacos del STR (a pesar de que en ningún caso se seleccionaron resistencias), sin esperar globalmente cambios en el control metabólico. Por lo tanto, la aplicabilidad a la población de nuestro entorno, quedaría reducida.

Se están desarrollando estrategias de simplificación con TAF/FTC/EVG/cobi para pacientes que reciben triple terapia con IP/p a consecuencia de fracasos previos, portadores de virus con mutaciones de resistencia a 3TC/FTC y presencia de TAMs (pero no a INI), pero aún se encuentran en fase experimental (NCT02616029).

En **otros escenarios diferentes a la simplificación** se ha comenzado a explorar la eficacia de la biterapia 3TC más un tercer agente. En concreto, el estudio **GARDEL** demostró no-inferioridad de la pauta 3TC+LPV/r frente a una triple terapia estándar que incluía LPV/r.⁷⁵ Las limitaciones de este estudio fueron: utilización de un IP/p relegado en las Guías de Práctica Clínica a una segunda posición, por su posología BID, su perfil metabólico desfavorable y su peor tolerabilidad gastrointestinal; una combinación de nucleós(t)idos elegida para los regímenes de triple terapia no representativa de una terapia preferente hoy en día (AZT/3TC en un 54% de los pacientes), penalizando a las interrupciones del TAR en este grupo del estudio (aunque por subgrupos, también se cumple la no-inferioridad en los pacientes que recibieron TDF/FTC o ABC/3TC). Por lo tanto, la aplicabilidad de los resultados del estudio GARDEL parecen adecuados para entornos de recursos limitados, donde el acceso a otros IP/p y a familias de fármacos más novedosas, siguen restringidas. Sin embargo, una vez más se fortalece el valor de la lamivudina como fármaco accesible, eficaz y capaz de dar robustez a una pauta con menos fármacos en el control virológico.

Para identificar posibles factores con impacto en la respuesta virológica, se establecieron **subgrupos de pacientes**. Las características que podían modificar la respuesta se establecieron teniendo en cuenta la experiencia de ensayos previos de simplificación.

Durante el desarrollo del estudio no se vio que la co-infección (activa o no) con VHC tuviese un impacto en la respuesta virológica mantenida del VIH para el grupo de pacientes en BT, como sucedía en algunos estudios de monoterapia con IP/r.⁷⁶

En el análisis multivariante, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para los subgrupos “nadir de CD4 <200 céls/ μ l” ni “cifra basal de CD4 <500 céls/ μ l”. Teniendo en cuenta que, en los estudios de monoterapia, los subgrupos con menor cifra de CD4 constituían un grupo de peor pronóstico, nuestros resultados nos parecen relevantes, ya que refuerzan la seguridad de la BT en pacientes con diagnóstico tardío.

El tiempo de indetectabilidad es un factor pronóstico clásico en los estudios de monoterapia (mejor control virológico tras la simplificación a mayor tiempo de supresión virológica previa). Sin embargo, a pesar de la pequeña diferencia debida al azar a favor de la TT, no demostró tener impacto alguno en el control virológico (éxito virológico, respuesta viral persistente) ni supuso una desventaja para los pacientes que simplificaron a BT, con tal que se cumpliera el criterio de un mínimo de 6 meses con CV indetectable. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio (como en otros de simplificación) la mediana de tiempo con CV indetectable previa fue muy superior a los 6 meses.

La edad más avanzada tampoco fue un factor determinante en la respuesta virológica, aunque su representación en la muestra es limitada.

Como dato importante, la pareja de ITIAN basal (TDF/FTC o ABC/3TC) tampoco demostró tener influencia en el control virológico tras la simplificación a BT.

Los pacientes se estratificaron de acuerdo a la combinación de ITIAN basal (TDF/FTC en un 75% de los pacientes y ABC/3TC en un 25%), lo que facilita el estudio de estos subgrupos y el impacto de la simplificación cuando se prescinde de TDF vs de ABC, con potenciales toxicidades diferenciales (nefrotoxicidad o pérdida de masa ósea con TDF; riesgo cardiovascular o ausencia de control lipídico con ABC).

Nuestro estudio ha documentado datos relevantes en cuanto a **seguridad de la biterapia**.

Las tasas de **fracaso virológico** fueron bajas en ambos grupos. En la semana 48 del ensayo, según el algoritmo snapshot de la FDA, 4 pacientes tuvieron fracaso virológico en BT y 2 pacientes en TT. La mayoría de ellos (2 en cada grupo de estudio) fueron fracasos virológicos por CV >50 cp/ml (y <400 cp/ml) en la ventana del análisis (semana 48 ± 6 semanas), comprobando que habían mantenido la supresión virológica en todas las visitas previas del ensayo (basal, s4, s12, s24 y s36). En 2 pacientes (1 paciente de BT y 1 de TT) se alcanzó de nuevo la CV-VIH <50 cp/ml (indetectable) en la siguiente determinación fuera de la ventana de snapshot. Estos pacientes se consideran como fracaso virológico para el análisis snapshot, pero no lo serían con un análisis TLOVR.

Entre los fracasos virológicos del grupo de biterapia, 2 pacientes fueron retirados de forma prematura del estudio bajo el criterio del clínico, ante el hallazgo de fracaso virológico confirmado (paciente 008-006, retirado tras visita basal; paciente 011-004, retirado tras semana 24). Ambos pacientes recuperaron el control virológico tras ser reinstaurada la triple terapia; se reintrodujeron los mismos ITIAN del momento basal, por lo que los pacientes no perdieron opciones terapéuticas. En el seguimiento posterior de ambos pacientes se demostró que la adherencia insuficiente al TAR justificaba los repuntes virales (viremia detectable nuevamente a medio plazo tras reintroducir la triple terapia).

En la rama de triple terapia también se documentaron algunos repuntes virológicos mayores de 400 cp/ml en pacientes que eventualmente recuperaron el control virológico. El más ilustrativo es el caso del paciente 064-010, con CV-VIH de 447.557 cp/ml en semana 12.

Este paciente mantuvo el mismo régimen en triple terapia hasta la semana 48 del estudio, donde obtuvo éxito virológico de acuerdo al algoritmo snapshot de la FDA (aunque hubiera sido considerado fracaso por algoritmo TLOVR). Creemos que el diseño abierto del estudio pudo condicionar la actitud clínica y la continuidad en el estudio de estos pacientes (aplicando en todos los casos el estándar de tratamiento, que es la triple terapia), y, por lo tanto, penalizar en cierto modo la eficacia virológica de la biterapia. Lógicamente, la valoración de seguridad para abandonar la biterapia (y reintroducir 2 ITIAN) ante fracaso virológico confirmado ha de prevalecer en todos los casos.

Resulta muy difícil definir plazos de tiempo en los que es razonable mantener una actitud expectante o acotar niveles de viremia (repunte viral o replicación de bajo nivel mantenida que se traducirá o no en fracaso virológico) para dictar en qué momento se debe reinstaurar de nuevo la triple terapia. Tuvimos oportunidad de observar un caso de fracaso virológico confirmado en el grupo de biterapia (paciente 002-032, con CV-VIH 6.805 cp/ml en semana 36), motivado por una adherencia deficiente (calculada por dispensación en Farmacia del 49%) a pesar de una clasificación SMAQ (cuestionario autoadministrado) de “adherente”. El paciente se mantuvo en el estudio con 3TC+DRV/r QD, tras reforzar adherencia y de nuevo alcanzó la supresión virológica en semana 48, valorado como éxito virológico según el algoritmo snapshot de la FDA. Creemos que este caso refuerza la confianza en la biterapia, aunque fuera del contexto de un ensayo clínico, la prudencia invitaría a aplicar criterios parecidos a los establecidos en los estudios de monoterapia con IP/r si existe de repunte virológico. En cualquier caso, siempre es imprescindible reforzar la adherencia en esta situación.

Un dato relevante es la ausencia de **emergencia de resistencias**, tanto en el grupo de biterapia como en el de triple terapia en caso de pérdida de supresión virológica (que fue infrecuente en ambos grupos). Globalmente, solo 5 pacientes tuvieron un repunte virológico con >400 cp/ml, y en ninguno de ellos se demostró emergencia de la mutación de resistencia M184V. Las mutaciones detectadas en los pacientes 002-032 (rama de BT) y

064-010 (rama de TT) son polimorfismos: cambios menores espontáneos o seleccionados en presencia de IP para favorecer la replicación de virus portadores de mutaciones mayores, pero que no confieren resistencia por sí solos. En este caso, y ante la ausencia de mutaciones mayores de resistencia, no hay evidencia de que estos cambios fueran inducidos por el tratamiento. Nuestra interpretación es que esas mutaciones con toda probabilidad habían sido seleccionadas por viriones previamente expuestos a IP, tratándose de pacientes con varias líneas de TAR, y que en cualquier caso no comprometen ninguna opción de tratamiento futuro.

Este resultado se suma a los de los estudios previos con 3TC+IP/r, reforzando la evidencia de que no existe mayor riesgo de selección de resistencias a lamivudina. Estos datos apoyarían la expectativa de control virológico en caso de pérdida de supresión virológica, con un seguimiento estrecho.

Aunque la eficacia virológica un objetivo imprescindible del TAR, en el panorama actual no supone la mayor preocupación en el contexto clínico. Cualquiera de los regímenes actuales de TAR con triple terapia obtiene tasas muy elevadas de supresión virológica, tanto en pacientes *naïve* como en simplificación. La preocupación actual es la **tolerabilidad** y no-interferencia en la calidad de vida. La toxicidad y la simplificación encabezan la lista de causas de cambio del TAR, siendo excepcional el cambio por fracaso virológico.⁷⁷ Cuando un paciente mantiene el control virológico con un régimen de TAR, las opciones de simplificación no deben comprometer las opciones futuras de TAR ni comportar mayor toxicidad.

Nuestro ensayo incluye pacientes que basalmente toleraban un régimen en triple terapia con DRV/r. El IP/r se mantiene sin cambios en la fase de simplificación o en la rama control. Por lo tanto, la proporción de eventos adversos esperable era baja, y así se muestra (sin diferencias significativas) en los resultados. La tasa de discontinuación por evento adverso fue infrecuente en ambos grupos del estudio. Los eventos documentados, en general, no se

asociaron a los fármacos del estudio. Al simplificar a una biterapia con lamivudina, los cambios clínicos o analíticos documentados se explicaron por causas diferentes al TAR o bien por el fármaco suspendido si éste tenía un efecto “protector”.

El ejemplo más claro lo observamos en el **control metabólico**. Si bien hubo una tendencia a elevar niveles de Colesterol total, Col-LDL y Col-HDL tras cambio a BT (pequeñas diferencias estadísticamente significativas), estos cambios en los lípidos no parecen tener relevancia clínica (cociente Col-T/HDL y cifra de TG sin cambios).

Se esperaban encontrar diferencias más evidentes en el subgrupo de TDF/FTC, debido a la pérdida del efecto hipolipemiante propio del TDF.⁷⁸ Se realizó un análisis exhaustivo para confirmar estas diferencias mediante el análisis de subgrupos, donde se demuestra que, en el momento basal, ya existían diferencias significativas entre dichos subgrupos (los pacientes con TDF/FTC presentaban en el momento de inclusión menor Col-T, Col-LDL y Col-HDL respecto al subgrupo de ABC/3TC). El análisis de la diferencia de medias ajustada (tabla 32 C) muestra que no existen diferencias significativas por grupo de ITIAN (semana 48-basal) entre la BT y la TT. A pesar de que el valor p para la interacción no es significativo, algunas de estas diferencias podrían ser clínicamente relevantes, y requieren una intervención terapéutica. Un incremento en el perfil lipídico por pequeño que parezca, puede incrementar de forma considerable el riesgo cardiovascular. De hecho, un paciente del subgrupo de BT fue retirado del estudio por el evento adverso “hiperlipidemia”, al tener contraindicación para tomar estatinas por mialgias y buscarse pauta alternativa libre de IP/r, no contemplada en el ensayo. Nuestro estudio mostró que tan solo la mitad de los pacientes con hiperlipidemia de la cohorte recibía estatinas en el momento basal. En conclusión, el subgrupo diana para reforzar la vigilancia clínica sería el grupo de simplificación en el que se prescinde de TDF, aunque probablemente la intervención precoz con fármacos hipolipemiantes debería ser revisada en todos los pacientes.

No se encontraron diferencias significativas en la **función renal** entre BT y TT en el periodo de seguimiento de nuestro estudio.

En estudios de cohortes, se ha observado que algunos IP/r pueden potenciar la toxicidad renal añadida al TDF. En la cohorte D:A:D se asoció el riesgo de deterioro de función renal a la exposición a ATV/r y a LPV/r.⁷⁹ El estudio UK-CHIC demostró que el cambio de estos dos IP/r a DRV/r se relaciona con una mejoría de la tasa de FGe, en pacientes con función renal normal que reciben TDF.⁸⁰ Los pacientes que ya presentan cierto deterioro renal y reciben ATV/r o LPV/r obtienen el mayor beneficio al cambiar a DRV/r, con mayor significación estadística. En cambio, no se aprecian cambios en el FGe de los pacientes con regímenes basados en ABC, lo que traduce que la potencial nefrotoxicidad de ATV/r y LPV/r no se produce *per sé*, sino que potencia el daño renal asociado a TDF. De igual forma, una cohorte italiana muestra que con ABC la evolución del FGe es independiente del IP/r, pero con TDF existe una evolución desfavorable del FGe en pacientes con ATV/r y LPV/r, pero no con DRV/r.⁸¹ De acuerdo a estos resultados, DRV/r se posicionaría como el IP/r de elección en todos los pacientes, y muy especialmente en pacientes con un deterioro basal de la función renal.

En nuestro ensayo (con un seguimiento de 48 semanas) el único parámetro de función renal donde se ven diferencias significativas de forma global (a favor de la BT) es en el aclaramiento de creatinina (aunque clínicamente poco relevantes). La diferencia tiende a asociarse al subgrupo de tratamiento con TDF/FTC (combinación previa y grupo control), aunque el valor de p no es significativo.

Se realizó un análisis complementario por subgrupos para estudiar posibles diferencias con mayor detalle, y se demostró que ya existían en el momento de la selección (entre los pacientes que basalmente recibían TDF/FTC y los que tomaban ABC/3TC). Esto nos indica que cualquier indicio de nefrotoxicidad por TDF ya había sido subsanado previamente a la inclusión en el ensayo. Las diferencias significativas, aunque discretas, muestran que los

pacientes con TDF/FTC tienen un FGe mayor que los pacientes con ABC/3TC. Posiblemente ello traduce la decisión en práctica clínica habitual de evitar TDF en pacientes con daño renal incipiente.

En el análisis de la diferencia de medias ajustada no se observaron diferencias significativas por grupo de ITIAN (semana 48-basal) entre la BT y la TT. Por lo tanto, la ausencia de diferencias en la función renal tras la simplificación a 3TC puede explicarse, en parte, por la preselección de pacientes vulnerables a nefrotoxicidad, que ya habían optado a una combinación de ITIAN sin TDF (con ABC), y a que sufren pocas modificaciones una vez quedan libres del fármaco responsable. Los pacientes que en la selección recibían TDF parece que eran menos propensos al deterioro de filtrado glomerular por medicamentos y tenían un FGe basal superior al de los pacientes con ABC. En este grupo con combinación basal TDF/FTC, se observó una tendencia a incrementar el aclaramiento de creatinina, pero sin cambios significativos del FGe; quizá con mayor tiempo de seguimiento esta tendencia favorable podría traducirse en mejoría significativa de la función renal. Dado que partiendo de un FGe basal normal (con un amplio rango de valores de normalidad) es difícil demostrar mejoría adicional, realizamos un estudio de sensibilidad por cuartiles, para observar cambios en los grupos de pacientes con FGe en el límite bajo. No observamos tampoco diferencias entre BT y TT en ningún cuartil.

A continuación, enumeramos las **limitaciones de este estudio**.

Se considera una limitación metodológica el diseño abierto del ensayo clínico en la valoración de eficacia, ya que puede verse favorecida la rama de intervención por sesgo de atención y mayor motivación de los pacientes asignados a la BT. Sin embargo, como se ha visto en nuestro estudio, la rama control (TT) obtuvo un comportamiento equiparable al observado en práctica clínica habitual (con combinación basal TDF/FTC o ABC/3TC), con tasas de supresión virológica (93%) que superaron las expectativas originales del diseño. A pesar de ser un estudio abierto, la forma de administrar la medicación no sufrió variaciones

respecto al momento de selección: no cambió el número de comprimidos que tomaban los pacientes tras la aleatorización en cualquiera de los dos grupos y tampoco se vieron modificados los requisitos de horarios o comidas. De esta forma, la simplificación no ofrecía una ventaja adicional en la forma de tomar la medicación. Creemos que este resultado refuerza la no-inferioridad de la biterapia, con una tasa de eficacia virológica del 89% en 48 semanas. Por otra parte, como se ha indicado, se ha observado una mayor tendencia a cambiar el tratamiento de forma precoz ante repuntes virológicos en pacientes de BT, lo que favorecería los resultados de la TT, y, por tanto, refuerzan los hallazgos de este estudio.

Una limitación ya discutida, es la falta de potencia que tiene nuestro estudio para poder establecer la no-inferioridad de acuerdo al nuevo objetivo primario establecido por la FDA (diferencia estimada de fracaso virológico menor del 4%). Para ello, sería preciso calcular un nuevo tamaño muestral y adecuar el diseño a la exigencia del nuevo objetivo. Como es inviable replantear un nuevo estudio bajo estas condiciones, parece razonable analizar conjuntamente los ensayos de simplificación con 3TC+IP/p (OLE, SALT, ATLAS-M, DUAL) en un meta-análisis como medio de obtener un cálculo más fiable, y así estimar la no-inferioridad con el nuevo criterio propuesto por la FDA (n=1051).

El tiempo de seguimiento supone otra limitación del estudio. En un estudio de solo 48 semanas es difícil estimar los beneficios de la utilización de lamivudina como único ITIAN a largo plazo. Aunque el tiempo de seguimiento ha sido limitado para poder demostrar las consecuencias de prescindir de TDF o ABC, se aprecian tendencias que favorecen el uso de la BT. Por los resultados favorables de cohortes y de ensayos clínicos en este campo (con un seguimiento más prolongado), aventuramos que la simplificación a biterapia se asociaría a un mejor perfil de seguridad a largo plazo.^{82,83} Ambos ITIAN cuentan con numerosos estudios que redundan en la toxicidad metabólica (TDF y daño renal y óseo; ABC y riesgo cardiovascular), pero por el momento no podemos predecir el impacto real que tendría su interrupción.⁸⁴⁻⁸⁶ Algunos de los efectos adversos como la nefrotoxicidad dependen de la dosis acumulada en el tiempo y en muchos casos, no son reversibles.⁸⁷⁻⁸⁹

También consideramos una limitación no haber podido realizar densitometrías seriadas y comparativas durante el tiempo de seguimiento en el ensayo para valorar cambios en la densidad mineral ósea. La logística para implantar la densitometría como procedimiento del estudio en todos los centros participantes superaba las posibilidades del ensayo.

No se han medido factores de inflamación o viremia en tejidos definidos como santuarios del VIH (Sistema Nervioso Central, tracto genital), por lo que no podemos extraer conclusiones en cuanto a escape viral, funcionamiento neurocognitivo o posibilidad de transmisión sexual. Según la experiencia previa con MT basada en IP/p, no sería esperable un impacto negativo en cualquiera de estas dimensiones.^{90,91}

Lógicamente la generalización de los resultados queda limitada a una población afín a los criterios de selección conservadores de nuestro estudio. Sin embargo, la relativa flexibilidad en los criterios de selección de nuestra muestra (con varias líneas de tratamiento, posibilidad de fracasos previos) nos hacen pensar que es extensible a un importante número de candidatos. Tras conocer los resultados impactantes del estudio MOBIDIP, que demuestran una baja tasa de fracaso virológico en pacientes portadores de virus con mutaciones de resistencia a 3TC/FTC, aventuramos que la simplificación a una BT con 3TC+DRV/r realmente podría administrarse con seguridad en un círculo más amplio. Muchos pacientes que reciben IP/p hoy en día, ya sea en países desarrollados o en vías de desarrollo, son pacientes que requieren TAR dotado de una barrera genética alta o tienen limitado el uso de InI. Lógicamente deben cumplir un requisito mínimo de adherencia al TAR y buen control inmunoviroológico con triple terapia previa, además de precisar infraestructura con monitorización de la viremia en periodos razonables y descartar hepatitis B activa. Creemos de forma optimista que la población diana que puede beneficiarse de la simplificación a esta BT no quedaría limitada a pacientes ideales, sino que se puede generalizar a un gran número de pacientes a nivel mundial con seguridad, con la evidencia que aportan ambos ensayos. El estudio MOBIDIP aportará resultados de seguridad de la BT con 96 semanas de seguimiento.

El perfil metabólico de los IP/p los relega a una segunda línea terapéutica para pacientes naïve. En estudios de simplificación se demostró que el cambio a InI tenía ventajas con superioridad estadística tras evaluar la tolerabilidad diferencial entre ambas clases de fármacos. Por lo tanto, el posicionamiento de los IP/p es una limitación para plantear un uso mayoritario de esta biterapia. A pesar de todo, nuestro estudio suma evidencia de seguridad para facilitar futuros desarrollos de biterapias 3TC+InI, además de ser la opción de TAR simplificado más razonable en un perfil de pacientes que dista del ideal de otros ensayos clínicos.

Nuestro estudio tiene importantes **implicaciones clínicas** y abre nuevas **líneas de investigación futuras**. La estrategia de ahorro de fármacos en el TAR surgió en una época en la que era imperativo reducir toxicidades de ITIAN. En la etapa actual sigue suscitando interés y constituyen una alternativa terapéutica inestimable en varios perfiles de pacientes. Como ventaja aportan la experiencia, la reducción de toxicidades asociadas a ARV, la preservación de opciones de tratamiento futuro y la minimización de costes sanitarios. Sin embargo, los pacientes candidatos a una simplificación deben ser seleccionados cuidadosamente, ya que en general, las terapias con menos fármacos no tienen un efecto terapéutico frente a la hepatitis B, no aportan una reducción en el número de comprimidos de la pauta, pueden ser objeto de una adherencia disociada y pudiera conllevar riesgo de pérdida de control virológico si existen resistencias preseleccionadas a 3TC y FTC. Estas limitaciones exigen que la simplificación sea aplicada por clínicos expertos en el manejo de la infección VIH, en entornos dotados de una infraestructura que permita asegurar un seguimiento individualizado.

Las Guías de Práctica Clínica incluyen en sus recomendaciones regímenes ARV con menos fármacos como pautas alternativas en caso de toxicidad por ITIAN. Nuestro estudio puede contribuir a elevar el nivel de evidencia y posicionar la biterapia 3TC+DRV/r al mismo nivel que la triple terapia en pacientes pretratados que cumplen las premisas del estudio, sin necesidad de documentar una toxicidad real, sino para prevenir una toxicidad potencial. La

eficiencia de la pauta simplificada podría convertirse en un valor añadido para el posicionamiento de la BT. Creemos que el meta-análisis que engloba los ensayos principales que utilizan 3TC+IP/p (incluyendo el nuestro) puede generar por fin el grado de evidencia que se requiere para proponer un cambio de recomendaciones en las Guías de Práctica Clínica.

Tras la aprobación y comercialización de DRV potenciado con cobicistat (DRV/cobi), sería deseable obtener evidencia científica de eficacia y seguridad de la biterapia 3TC+DRV/cobi frente a la triple terapia con DRV/cobi o comparándolo con 3TC+DRV/r.⁹² De acuerdo a los estudios de bioequivalencia entre DRV/cobi y DRV/r, no serían esperables diferencias biológicas entre ambas biterapias, eso sí, con las mismas limitaciones que implica el uso de cobicistat.⁹³ En el panorama actual, vemos viable obtener mayor grado de evidencia mediante estudios observacionales para valorar efectividad y tolerabilidad de 3TC+DRV/cobi en cohortes.

Hoy la línea de investigación busca posicionar a los Inhibidores de la Integrasa (InI), los ITIAN menos tóxicos como Tenofovir alafenamida (TAF) o las terapias libres de ITIAN como fármacos de elección.

Tomando como referencia los estudios de simplificación basados en IP/r, en el presente se están realizando ensayos clínicos explorando las terapias ahorradoras de ITIAN basadas en Inhibidores de integrasa de alta barrera a las resistencias, tanto para pacientes naïve como pretratados con triple terapia. El paradigma de la triple terapia puede evolucionar si se confirma que fármacos como el dolutegravir asociados a lamivudina o rilpivirina son igual de eficaces en mantener la supresión virológica. El estudio Sword 1&2 fue presentado en el CROI 2017, con resultado de no-inferioridad a 48 semanas de la pauta DTG+RPV frente a cualquier triple terapia de primera o segunda línea.⁹⁴ Hay que considerar, no obstante, la población representada en estos ensayos clínicos, sin fracasos previos. En la práctica clínica actual, la experiencia con DRV/r es más amplia que con InI, y tiene la ventaja de ser

extensible a pacientes con múltiples líneas de TAR, con tal que no tengan resistencias adquiridas a 3TC o DRV. Hasta que no se publiquen los resultados de los ensayos clínicos en marcha, no se puede establecer una recomendación.

La monoterapia con InI se ha descartado del panorama actual, con riesgo de fracaso y selección de resistencias.^{95,96}

Siendo ambiciosos, el horizonte de futuro con fármacos de alta barrera a las resistencias podría crear el nuevo paradigma en la biterapia. Un gran número de pacientes en todo el mundo podría beneficiarse de la reducción de fármacos.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La eficacia virológica de la biterapia con 3TC+DRV/r una vez al día es no-inferior en la semana 48 respecto de la triple terapia con TDF/FTC o ABC/3TC más DRV/r, en pacientes infectados por el VIH que han mantenido durante al menos seis meses la supresión de la carga viral plasmática mientras recibían triple terapia.
2. La biterapia no se asoció a eventos de seguridad destacables, ni se produjeron efectos adversos relacionados con el fármaco del estudio que comprometiesen la integridad de la pauta.
3. La evolución inmunológica medida por cambios en la cifra de CD4 fue similar en las ramas dual y triple durante el periodo de seguimiento.
4. No se detectó una mayor incidencia de blips en la biterapia comparado con la triple terapia.
5. La eficacia virológica en biterapia no es diferente entre subgrupos de pacientes en función de sus características basales.
6. La simplificación a biterapia no se asoció a emergencia de mutaciones de resistencia en caso de fracaso virológico, no encontrando diferencias entre ambas ramas del estudio.
7. La proporción de discontinuaciones fue equiparable entre grupos y poco frecuente.
8. La simplificación a biterapia se asoció a una discreta elevación de niveles de Colesterol total, Col-LDL y Col-HDL, pero sin cambios en el cociente Col-T/HDL y la cifra de TG. En el momento de inclusión el grupo de pacientes con la combinación TDF/FTC presentaba un perfil más favorable, siendo este subgrupo el que puede presentar cambios clínicos relevantes tras la simplificación.
9. Se observó una tendencia favorable en la evolución de los parámetros de función renal tras la simplificación a biterapia, aunque sin alcanzar la significación estadística. En pacientes propensos a sufrir un deterioro de la función renal por TDF/FTC, la biterapia puede suponer una ventaja clínicamente relevante.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Paton NI, Stöhr W, Arenas-Pinto A, Fisher M, Williams I, Johnson M, et al. Protease inhibitor monotherapy for long-term management of HIV infection: A randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2015;2(10):e417–26.
2. Stöhr W, Dunn DT, Arenas-pinto A, Orkin C, Clarke A, Williams I, et al. Protease Inhibitor Monotherapy Versus Ongoing Triple Therapy (PIVOT) Trial Team. Factors associated with virological rebound in HIV-infected patients receiving protease inhibitor monotherapy. *AIDS*. 2016; Nov 13;30(17):2617-2624.
3. Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 40(3):280–7.
4. Arribas R, Delgado R, Pulido F, Cabrero E, Gonza J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir- ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; Jan 11;22(2):F1–9.
5. Arribas JR, Delgado R, Arranz A, Munoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and 2 nucleosides for maintenance therapy of HIV: 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51(2):147–52.
6. Nunes EP, Santini de OM, Mercon M et al. Monotherapy with lopinavir/ritonavir as maintenance after HIV-1 viral suppression: results of a 96-week randomized, controlled, open-label, pilot trial (KaMo study). *HIV Clin Trials*. 2009;10:368–74.
7. Meynard JL, Bouteloup V, Landman R, Bonnard P, Baillat V, Cabie A, et al. Lopinavir/ritonavir monotherapy versus current treatment continuation for maintenance therapy of HIV-1 infection: The KALESOLO trial. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(11):2436–44.
8. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fatkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS*. 2010;24(2):223–30.
9. Clumeck N, Rieger A, Banhegyi D, Schmidt W, Hill A, van Delft Y, et al. 96 week results from the MONET trial: A randomized comparison of darunavir/ritonavir with versus without nucleoside analogues, for patients with hiv RNA <50 copies/ml at baseline. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(8):1878–85.
10. Arribas J, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: Week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load <50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med*. 2012;13(7):398–405.
11. Katlama C, Valantin MA, Algarte-Genin M, Duvivier C, Lambert-Niclot S, Girard PM, et al. Efficacy of darunavir/ritonavir maintenance monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: a randomized open-label, noninferiority trial, MONOI-ANRS 136. *AIDS*. 2010;24(15):2365–74.

12. Valantin MA, Lambert-Niclot S, Flandre P, Morand-Joubert L, Cabié A, Meynard JL, et al. Long-term efficacy of darunavir/ritonavir monotherapy in patients with HIV-1 viral suppression: week 96 results from the MONOI ANRS 136 study. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):691–5.
13. Antinori A, Arribas JR, Fehr J, Girard PM, Horban A, Hill A et al. The PROTEA trial: darunavir / ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV-1 RNA below 50 copies / mL. *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17(Suppl 3):19525. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract O423A.
14. Antinori A, Clarke A, Svedhem-Johansson V, Arribas R, Arenas-Pinto A, Fehr J, et al. Week 48 efficacy and central nervous system analysis of darunavir / ritonavir monotherapy versus darunavir/ritonavir with two nucleoside analogues. *AIDS* 2015; Sep 10;29(14):1811-20.
15. Girard PM, Antinori A, Arribas JR, Ripamonti D, Bicer C, Netze-Sveine B, et al. Week 96 efficacy and safety of darunavir/ritonavir monotherapy vs darunavir/ritonavir with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in the PROTEA trial. *HIV Med.* 2017 Jan;18(1):5-12. Epub 2016 Jun 9.
16. Vernazza P, Daneel S, Schiffer V, Decosterd L, Fierz W, Klimkait T, et al. The role of compartment penetration in PI-Monotherapy: the Atazanavir-Ritonavir Monomaintenance (ATARITMO) Trial. *AIDS.* 2007 Jun 19;21(10):1309-15.
17. Karlstro O, Josephson F, Sönnernborg A. Early Virologic Rebound in a Pilot Trial of Ritonavir-Boosted Atazanavir as Maintenance Monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Apr 1;44(4):417-22.
18. Wilkin TJ, Mckinnon JE, Dirienzo AG, Mollan K, Fletcher C V, Margolis DM, et al. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy: final 48-week clinical and virologic outcomes. *J Infect Dis.* 2009 Mar 15;199(6):866-71.
19. Pulido F, Serrano O, Rivero A, Montes ML, Rubio R, López Bernaldo de Quirós JC, et al. Atazanavir/ritonavir en monoterapia como mantenimiento en pacientes con supresión virológica: Analisis primario a las 48 semanas del estudio OREY. 1er Congreso Nacional de GESIDA, Madrid, 21-24 Octubre 2009. Poster Oral PO-70.
20. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L, Vinci C, Nozza S, Carini E, et al. Simplification to atazanavir / ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: 48-week efficacy and safety results. *AIDS.* 2014 Sep 24;28(15):2269-79.
21. Monforte A, Biagio D, Giambenedetto D. Atazanavir/ritonavir monotherapy as maintenance strategy in HIV-1 treated subjects with viral suppression: 96-week analysis results of the MODAT study. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19806. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. Abstract P274.
22. Pulido F, Perez-Valero I, Delgado R, Arranz A, Pasquau J, Portilla J, et al. Risk factors for loss of virological suppression in patients receiving lopinavir/ritonavir monotherapy for maintenance of HIV suppression. *Antivir Ther.* 2009;14(2):195-201.
23. Perez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis.*

- 2011;24(1):7–11.
24. Pulido F, Arribas JR, Hill A, Van Delft Y, Moecklinghoff C. Analysis of drug resistance during HIV RNA viraemia in the MONET trial of darunavir/ritonavir monotherapy. *Antivir Ther.* 2011;16(1):59–65.
25. Mathis S, Khanlari B, Pulido F, Schechter M, Negredo E, Nelson M, et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(7):e22003. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811554>
26. Hill A, Arribas J, Van Delft Y, Moecklinghoff. Efficacy of PI monotherapy in randomised trials: Differences between switch equals failure and switch included analysis. 14th European AIDS Clinical Society (EACS). Bruselas, 16-19 Octubre 2013. #PE7/8.
27. Arribas J, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, Hill A HM. Efficacy of PI monotherapy versus triple therapy for 1964 patients in 10 randomised trials. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(Suppl 3):19788. Available from: <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/19788%5Cnhttp://dx.doi.org/10.7448/IAS.17.4.19788>
28. Arribas JR, Girard PM, Paton N, Winston A, Marcelin AG, Elbirt D, et al. Efficacy of protease inhibitor monotherapy vs triple therapy: Meta-analysis of data from 2303 patients in 13 randomized trials. *HIV Med.* 2016;17(5):358–67.
29. López Cortés LF, Mayorga MI, López Ruz MA, Ríos Villegas MJ, Hernández Quero J, Merino MD, et al. Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados. Eficacia en la práctica clínica. Resultados de un estudio multicéntrico en Hospitales andaluces (SAEI). *Avances en Enfermedades Infecciosas.* 2013;14 (Supl 1):47. XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades infecciosas (SAEI). Jaén. 12-14 Dic 2013. CP-09
30. López-Cortés LF, Castaño MA, López-Ruz MA, Rios-Villegas MJ, Hernández-Quero J, Merino D, et al. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in clinical practice even with previous virological failures to protease inhibitor-based regimens. *PLoS One.* 2016;11(2):1–12.
31. Pasquau J, López-Cortés L, Mayorga MI, Viciano P, Del Mar Arenas M, Ríos MJ, et al. Monotherapy with darunavir/ritonavir is effective and safe in clinical practice. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(4 Suppl 3):19813. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4225337&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
32. Ferna I, Knobel H, Podzamczar D, Iribarren JA. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: same results as in clinical trials? The PIMOCS Study Group. *J Antimicrob Chemother.* 2014 May; 69(5):1390-6.
33. Moltó J, Santos JR, Negredo E, Miranda C, Videla S, Clotet B. Lopinavir/ritonavir monotherapy as a simplification strategy in routine clinical practice. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):436–9.
34. Santos JR, Moltó J, Llibre JM, Negredo E, Bravo I, Ornelas A, et al. Antiretroviral simplification with darunavir/ritonavir monotherapy in routine clinical practice: safety, effectiveness, and impact on lipid profile. *PLoS One.* 2012;7(5):e37442.

35. Di Benedetto N, Montero-Alonso M, Blanes M, Lacruz J, Cuellar S, Calabuig E, et al. Monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados en pacientes infectados por el VIH: resultados de un estudio en la “vida real”. *Rev Esp Quimioter* 2015;28(5): 235-241.
36. Santos JR, Moltó J, Llibre JM, Rosado DG, Bravo I, Muñoz-Moreno JA, et al. Randomized study to evaluate lopinavir/ritonavir vs darunavir/ritonavir monotherapies as simplification of triple therapy regimens. *International AIDS Conference, Kuala Lumpur, 30 Jun- 3 Jul 2013. Abstract WEPE514.*
37. Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016;3(8):e351–60.
38. Arribas JR, Girard P, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jul;15(7):785-92.
39. Giambenedetto S Di, Fabbiani M, Colafigli M, Ciccarelli N, Farina S, Sidella L, et al. Safety and feasibility of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients on stable treatment with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors + atazanavir/ritonavir with virological suppression (Atazanavir and Lamivudine for treatment Simplification, AtLaS pilot study). *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1364-72.
40. Mondi A, Fabbiani M, Ciccarelli N, Colafigli M, D’Avino A, Borghetti A, et al. Efficacy and safety of treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine in HIV-infected patients with virological suppression: 144 week follow-up of the AtLaS pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1843–9.
41. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir–ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir–ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. 2016;1.
42. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, et al. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(1):246–53.
43. Fabbiani M, Di Giambenedetto S, Quiros-Roldan E, Latini A, Vullo V, Antinori A, et al. Simplification to atazanavir/ritonavir+lamivudine in virologically suppressed HIV-infected patients: 24-weeks interim analysis from ATLAS-M trial. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19808.
44. Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros-Roldan E, Latini A, D’Ettorre G, Antinori A et al. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother.* 2017 Apr 1;72(4):1163–71.

45. Tao X, Sevinsky H, Wang R, Ravindran P, Sims K, Xu X, Jariwala N, Bertz R. Atazanavir/cobicistat fixed-dose combination is bioequivalent to the individual components [Internet]. Vol. 15, HIV Medicine. 2014;15:116. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=71432168>
46. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and Tolerability of 3 Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor–Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naïve Volunteers Infected With HIV-1. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014;161(7):461. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4412467&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
47. Casado JL, Bañón S, Rodríguez MA, Santiuste C, Pérez-Eliás MJ, Moreno A, et al. Efficacy of dual therapy with lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir once daily in HIV-infected patients with nucleoside analogue toxicity. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):630–2.
48. Casado JL, Bañón S, Moreno A, de Santiago AD, Gómez C, Pérez-Eliás MJ, et al. Lamivudine plus darunavir boosted with ritonavir as simplification dual regimen in HIV-infected patients. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(4 Suppl 3):19801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25397545> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25397545>
49. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoeckl A, Supparatpinoy K, Lathouwers E, et al. Final 92-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;Jan;14(1):49–59.
50. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the Metabolic Effects of Ritonavir-Boosted Darunavir or Atazanavir Versus Raltegravir, and the Impact of Ritonavir Plasma Exposure: ACTG 5257. *Clinical Infect Dis* 2015;Jun 15;60(12):1842–51.
51. EACS Guidelines January 2017, Version 8.2 [Internet]. 2017. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf, Acceso 10 Julio, 2017
52. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA [Internet]. 2017. Available from: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>, Acceso 10 Julio 2017
53. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents [Internet]. July 2016. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, Acceso 10 Julio 2017
54. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA* [Internet]. 2016;316(2):191. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.8900>, Acceso 10 Julio 2017
55. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Lamivudina (Epivir) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR

- __Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf
56. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Ritonavir (Norvir) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000127/WC500028728.pdf
 57. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Darunavir (Prezista) [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
 58. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post FA. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2291–7.
 59. Cristelli MP, Cofán F, Rico N, Trullàs JC, Manzardo C, Agüero F, et al. Estimation of renal function by CKD-EPI versus MDRD in a cohort of HIV-infected patients: a cross-sectional analysis. *BMC Nephrol* [Internet]. 2017; 18(1):58. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0470-4>
 60. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* [Internet]. 2011;79(5):555–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815548369>
 61. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976;16:31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
 62. Shoker A, Hossain MA, Koru-Sengul T, Raju DL, Cockcroft D. Performance of creatinine clearance equations on the original Cockcroft-Gault population. *Clin Nephrol* [Internet]. 2006;66(2):89–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16939064> <http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function/abstract/36>
 63. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, et al. GEEMA Study group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605-13.
 64. DHHS; FDA; CDER. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment. Guidance for Industry [Internet]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>, Acceso 10 Julio 2017
 65. DHHS; FDA; CDER. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. Guidance for Industry [Internet]. 2002. Available from: <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0427-gdl0001.pdf>, Acceso 10 Julio 2017
 66. Aldous JL, Haubrich RH. Defining treatment failure in resource-rich settings. *Curr Opin HIV AIDS*. 2009 Nov;4(6):459-66
 67. Ribaud H, Lennox J, Currier J et al. Virologic failure endpoint definition in

- clinical trials: Is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? An analysis of ACTG studies. 16th Conf Retroviruses Opportunistic Infect, 8-11 Feb 2009; Montreal, Canada.
68. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* [Internet]. 2011;12(1):61–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561080>
 69. Bayón-Pérez C, Hernando A, Álvarez-Comino MJ, Cebolla S, Serrano L, Gutiérrez F, et al. Toward a comprehensive care of HIV patients: finding a strategy to detect depression in a Spanish HIV cohort. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV*. 2016;28(7):834–41.
 70. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ndour CT, Eymard-Duvernay S, Mbouyap PR, et al. Boosted protease inhibitor monotherapy versus boosted protease inhibitor plus lamivudine dual therapy as second-line maintenance treatment for HIV-1-infected patients in sub-Saharan Africa (ANRS12 286/MOBIDIP): a multicentre, randomised, parallel, open-label, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Sep;4(9):e384-e392.
 71. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Sawadogo AB, Ngom Gueye NF, Le Moing V, Eymard-Duvernay S, et al. Dual therapy with a boosted protease inhibitor plus lamivudine is an effective maintenance strategy in patients on second-line antiretroviral therapy in Africa: the ANRS 12286/MOBIDIP trial. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(8 Suppl 7):21487. International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV Glasgow), Glasgow, abstract 0122, 2016
 72. Palella FJ, Fisher M, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Van Lunzen J, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* [Internet]. 2014;28(3):335–44. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201401280-00006>
 73. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, Di Perri G, Reynes J, Tebas P, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(7):581–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70782-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70782-0)
 74. Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, Zurawski C, Doroana M, Towner W, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials*. 2017 May;18(3):118-125.
 75. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomise. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):572–80.
 76. Pulido F, Hill A, Van Delft Y MC. Impact of hepatitis C co-infection on response to antiretroviral treatment. *AIDS Rev* [Internet]. 2012;14(2):124–31. Available from: http://www.aidsreviews.com/files/2012_14_2_124-131.pdf%5Cnhttp://ovid

- sp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=365042245
77. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther*. 2013;18(2):161–70.
 78. Santos JR, Saumoy M, Curran A, Bravo I, Llibre JM, Navarro J, et al. The Lipid-Lowering Effect of Tenofovir/Emtricitabine: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):403–8.
 79. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M et al. Exposure to antiretrovirals (ARVs) and development of chronic kidney disease (CKD). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015. Seattle, Washington. Abstract 142.
 80. Jose S, Nelson M, Phillips A, Chadwick D, Trevelion R, Jones R, et al. Improved kidney function in patients who switch their protease inhibitor from atazanavir or lopinavir to darunavir. *AIDS* [Internet]. 2017;31(4):485–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201702200-00007>
 81. Gianotti N, Galli L, Poli A, Salpietro S, Nozza S, Carbone A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Trajectories in HIV-Infected Subjects Treated With Different Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors and Tenofovir Disoproxil Fumarate or Abacavir. *Med* [Internet]. 2016;95(22):e3780. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=ovftq&NEWS=N&AN=00005792-201605310-00024>
 82. Lapadula G, Bernasconi DP, Casari S, Maggiolo F, Cauda R, Di Pietro M, et al. Risk of chronic kidney disease among patients developing mild renal impairment during tenofovir-containing antiretroviral treatment. *PLoS One*. 2016;11(9):1–11.
 83. Mocroft A, Lundgren J, Ross M, Law M, Reiss P, Kirk O, et al. A clinically useful risk-score for chronic kidney disease in HIV infection. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2014;17(4Suppl 3):19514. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224906/>
 84. Warriner AH, Mugavero M, Overton ET. Bone alterations associated with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):233–40.
 85. Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic Kidney Disease and Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Individuals: Recent Developments. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(3):149–57.
 86. Llibre JM, Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: A critical look at the data. *Antiviral Res* [Internet]. 2016 Aug;132:116–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.05.015>
 87. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, Tien PC, Deeks SG, Grunfeld C, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS*. 2014 Jun 1;28(9):1289-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24922479>
 88. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG, et al. Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection. *AIDS*. 2012;26(7):867–75.

89. Casado JL, Del Rey JM, Bañón S, Santiuste C, Rodríguez M, Moreno A, et al. Changes in kidney function and in the rate of tubular dysfunction after tenofovir withdrawal or continuation in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Aug 1;72(4):416-22
90. Perez-Valero I, Gonzalez-Baeza A, Estebanez M, Monge S, Montes-Ramirez ML, Bayon C, et al. A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV-infected patients treated with 1 or 3 antiretrovirals. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014;59(11):1627–34.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25114032>
91. Torres-Cornejo A, BenMarzouk-Hidalgo OJ, Viciano P, Sanchez B, Lopez-Ruz MA, Lopez-Cortes LF, et al. Protease inhibitor monotherapy is effective in controlling human immunodeficiency virus 1 shedding in the male genital tract. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(1):98.e7-98.e10.
Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.028>
92. Kakuda TN, Crauwels H, Opsomer M, Tomaka F, van de Casteele T, Vanveggel S, et al. Darunavir/cobicistat once daily for the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2015;13(6):691–704.
Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962100>
93. Kakuda TN, Opsomer M, Timmers M, Iterbeke K, van De Casteele T, Hillewaert V, et al. Pharmacokinetics of darunavir in fixed-dose combination with cobicistat compared with coadministration of darunavir and ritonavir as single agents in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(8):949–57.
94. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl L, et al. Phase III Sword 1&2: Switch to DTG+RPV maintains virologic suppression through 48 wks. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13–16, 2017. Seattle, Washington. Abstract 44LB.
95. Wijting I, Rokx C, Boucher C, et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV-1: a randomized clinical trial. In: Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle. Abstract 451LB.
96. Blanco JL, Oldenbuettel C, Thomas R, et al. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. In: Program and abstracts of the 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 13-16, 2017; Seattle. Abstract 42.

ANEXOS

Anexo A. Investigadores principales y colaboradores del ensayo (DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45)

Hospital Universitario La Paz: JR Arribas (investigador principal, coordinador), R Montejano, JJ González-García, ML Montes, JI Bernardino, I Pérez-Valero, JM Castro, M Mayoral;

Hospital Universitario 12 de Octubre: F Pulido (investigador principal, coordinador), M Lagarde, O Bisbal, M Matarranz, A Hernando, L Domínguez-Domínguez, R Rubio;

Hospital Universitario Vall d'Hebron: E Ribera (investigador principal, coordinador), A Curran, J Navarro, J Burgos, I Ocaña, V Falco;

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria: J Santos, R Palacios, I Pérez, CM González-Doménech;

Hospital Universitario Donostia: M Ibarguren, MA Goenaga, F Rodríguez-Arrondo, MA von Wichmann, X Kortajarena, MP Carmona;

Hospita Son Llatzer: A Payeras, M Raya, A Salom;

Hospital Santa Creu i Sant Pau: P Domingo, MM Gutierrez, MG Mateo, MA Sambeat;

Hospital Príncipe de Asturias: J Sanz, J de Miguel, E Casas, A Arranz;

Hospital Universitario Severo Ochoa: M Cervero, R Torres;

Hospital Infanta Elena: FJ Rodríguez-Gómez, JM Fajardó, FJ Martínez-Marcos, MD Merino, M Raffo, I Suárez-Lozano,

Hospital Universitario Clínico San Carlos: MJ Tellez, J Vergas, V Estrada;

Hospital Infanta Leonor: P Ryan, J Troya, G Cuevas, V Díez-Viñas, T Talaván, F.J Solís.

Hospital de Mataró: P Barrufet, L Force;

Hospital del Mar: H Knobel, A González, E Lerma, J Villar;

Hospital Reina Sofía: A Rivero, A Camacho, I Machuca, T Brieva, A Rivero-Juárez.

Hospital Clinic i Provincial: JM Gatell, J Rojas;

Hospital Universitario de Bellvitge: D Podzamczek; E Van Den Eynde, L Acerete, A Navarro, MS Diyacovo;

Hospital Virgen de las Nieves: J Pasquau, C García;

Hospital Fundación de Alcorcón: JE Losa, CAJ Henríquez;

Hospital General Universitario de Alicante: J Portilla, L Giner, I Portilla, M Pampliega, V Boix, E Merino, S Reus, D Torrus;

Hospital Germans Trias i Pujol: B Clotet, E Negredo, A Chamarro, P Corbasi;

Hospital Universitario Miguel Servet: D Gil-Pérez, P Arazo;

Hospital Universitario Gregorio Marañón: F Parras, M Ramírez, I Gutiérrez-Cuellar;

Hospital Son Espases: M Riera, L Gil-Alonso, H Vilchez;

Fundación SEIMC-GESIDA: M Yllescas, B Alejos, E Aznar, H Esteban, P González, S González, M de Miguel.

Anexo C: Consentimiento informado

Estudio DUAL (GESIDA8014)

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del estudio: “Ensayo clínico aleatorizado y abierto, para evaluar el tratamiento con darunavir/ritonavir más lamivudina una vez al día frente a continuar con darunavir/ritonavir una vez al día más tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en sujetos infectados por el VIH con viremia suprimida”.

Código del promotor: GESIDA-8014.

EudraCT: 2014-000515-14

Versión: 2.0, 9 de Abril de 2014.

Promotor: Fundación SEIMC-GESIDA.

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. El estudio se realizará con respecto a la Declaración de Helsinki 2008 y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le informamos que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Es usted quien tiene que tomar libremente la decisión de participar o no en el estudio y su médico no tomará partido respecto a la decisión que tome, ni juzgará su decisión. Si decide participar en el estudio se le pedirá que firme un formulario de consentimiento escrito. Si después de pensarlo decide no participar en el estudio o, una vez que está participando cambia de idea, por favor informe a su médico. Si elige abandonar el estudio o no participar en él no tendrá que explicar los motivos que le han llevado a tomar esta decisión, y se le ofrecerá el tratamiento que su médico piense que se adecua mejor a su persona y se le seguirá ofreciendo la misma calidad asistencial. Existen varias alternativas a los tratamientos utilizados en el estudio, pregunte a su médico qué le recomendaría en caso de que decida no participar.

Si decide participar en el estudio, su médico le informará sobre los nuevos descubrimientos que se produzcan durante el estudio y que podrían afectar a sus beneficios y/o seguridad, y por lo tanto a su voluntad de participar en el mismo.

Aunque usted decida participar, también le informamos que podrá ser excluido del ensayo si se queda embarazada (en el caso de que sea mujer) o si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted, al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Por último, en el caso de cancelación del ensayo clínico por parte del promotor usted recibirá también una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado la cancelación del estudio.

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Pág. 1 de 9

Estudio DUAL (GESIDA8014)



DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo. Usted está recibiendo información por escrito pero también recibirá información adicional oral de su médico, pudiendo aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio. Una vez haya leído toda la información que se le ha dado, consultado con todas las personas que considere oportuno, le hayan resuelto todas sus dudas y finalmente haya accedido a otorgar su consentimiento para participar en el estudio, firmará la hoja de consentimiento que le adjuntamos. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se considerará incluido en el estudio y se comprometerá a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

El tratamiento antirretroviral (TAR) que actualmente se utiliza para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es muy eficaz y bien tolerado, lo que permite el control de la enfermedad a largo plazo con un número reducido de pastillas y sin que el paciente sufra muchas molestias (toxicidades). Aunque poco frecuentes, sigue habiendo algunas toxicidades (que afectan al riñón, al hígado, al hueso, al hígado o a las grasas en sangre, entre otras) que pueden presentarse con los TAR actuales, lo que motiva el cambio de tratamiento aunque éste sea eficaz. También pueden presentarse intolerancias que hagan al paciente difícil continuar su tratamiento a pesar de que no resulte tóxico y sea eficaz contra el virus (náuseas, vómitos, diarrea, o dificultades para dormir). Como el tratamiento debe tomarse de por vida, las pequeñas diferencias entre las opciones del TAR se acrecientan con el paso del tiempo, incluyendo las molestias derivadas de las diferencias en el número de pastillas.

El estudio clínico que le proponemos tiene como objetivo evaluar si un tratamiento antirretroviral con los fármacos darunavir/ritonavir+lamivudina (terapia dual) es igual de eficaz que el tratamiento actual con los fármacos darunavir/ritonavir+2 nucleós(t)idos: tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina (triple terapia), y si además resulta menos tóxico. Es decir, si una pauta con menos fármacos funciona igualmente y tiene menos riesgos. La asignación del tratamiento se hará al azar (como si se tirara una moneda para ver en qué grupo le toca) con el mismo número de pacientes en cada grupo de tratamiento. Ni su médico ni usted sabrán a qué grupo de tratamiento estará asignado hasta que decida participar y firme el consentimiento informado. Esto se hace así para garantizar que los resultados no están afectados (sesgados) por la decisión del médico de poner un tratamiento u otro, y es igual para todos los pacientes que participan en el estudio. Durante su participación en el estudio usted sabrá en todo momento los medicamentos que toma.

La duración del estudio será de 48 semanas, durante las cuales acudirá regularmente a las visitas médicas establecidas en el protocolo del estudio. No obstante, como se le indicó anteriormente, usted en cualquier momento puede decidir abandonar el estudio, sin tener que dar ninguna explicación sobre los motivos que le llevan a tomar tal decisión. Todas las pruebas que se le practiquen se seguirán realizando y analizando en su hospital.

Una vez usted haya dado su consentimiento a participar en el estudio y se hayan confirmado los criterios de selección para la participación en el mismo, se recogerá información de su historia clínica (edad, sexo, país de nacimiento, datos relacionados con la infección por el VIH y con su tratamiento, información sobre otras enfermedades y otros tratamientos pasados o actuales), se le hará una exploración física y un análisis de sangre (extracción de 10 ml) y de orina (para medir algunos componentes de la sangre/orina y la cantidad de VIH en sangre). Si usted es mujer con posibilidad de quedarse embarazada, también se le hará una prueba de embarazo para confirmar que no lo está.

En la siguiente visita (visita basal) se le asignará y proporcionará por primera vez el tratamiento del estudio. Si se le asignara a la terapia dual, usted recibiría durante todo el estudio un comprimido de darunavir, otro de ritonavir y otro de lamivudina, administrados por vía oral, en una sola toma al día y preferiblemente con una comida ligera. Si se le asignara a la triple terapia, usted continuaría durante todo el estudio con el tratamiento que ya está tomando, un comprimido de cada uno de los siguientes fármacos, en una sola toma, preferiblemente con una comida ligera y una vez al día: darunavir, ritonavir y los 2 nucleós(t)idos tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina (en ocasiones estos dos nucleós(t)idos pueden estar presentados en un solo comprimido).

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Pág. 2 de 9

Estudio DUAL (GESIDA8014)



El resto de las visitas del estudio se realizarán en las semanas 4, 12, 24, 36 y 48. El médico le hará preguntas para valorar cómo ha cumplido con el tratamiento y sobre los síntomas no deseados que haya sufrido desde que comenzó el mismo. También se recogerá información sobre la medicación que esté tomando, se le hará una exploración física y análisis de sangre (extracción de 10 ml) y orina (para medir algunos componentes de la sangre/orina y la cantidad de VIH en sangre). Si usted es mujer, también se le hará una prueba de embarazo para confirmar que no está embarazada cuando se sospeche la posibilidad de un embarazo. Además, si la cantidad del VIH aumentara, se analizaría si el virus se hubiera hecho resistente a los fármacos que estuviera tomando. Si hubiera que cambiar el tratamiento debería salir del estudio y recibiría el tratamiento que su médico considerara que es el más adecuado para usted, según su práctica clínica habitual y continuaría su seguimiento en el estudio.

Como se indicó anteriormente, usted en cualquier momento puede decidir abandonar el estudio, sin tener que dar ninguna explicación sobre los motivos que le llevan a tomar tal decisión. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se le realizará ninguna prueba más del estudio ni ningún dato nuevo será recogido con motivo del mismo.

Una vez finalizada su participación en el ensayo clínico usted recibirá el tratamiento que su médico considere que es el más adecuado según la práctica clínica habitual.

En el estudio está previsto que participen un total de 256 pacientes de hospitales españoles, que estarán bajo la supervisión de médicos expertos en el área.

MUESTRAS BIOLÓGICAS

En la visita basal y en las visitas correspondientes a las semanas 24 y 48 de tratamiento, se obtendrán y guardarán muestras de sangre (10 ml) y orina con el objetivo de avanzar en el conocimiento sobre los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral (estudio de las complicaciones de los tratamientos sobre el hueso, el riñón y los procesos inflamatorios)

Por ello, solicitamos su consentimiento para que dichas muestras puedan ser utilizadas únicamente en la línea de investigación anteriormente explicada. Las muestras biológicas serán almacenadas y custodiadas, conforme a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, en colección de muestras biológicas de origen humano, en el Biobanco IdiPaz del Hospital Universitario La Paz, siendo la persona responsable de la custodia la Dra. Mónica Barriuso Iglesias. Las personas responsables de la investigación serán el Dr. Jose Ramón Arribas (Hospital Universitario La Paz), Dr. Federico Pulido (Hospital Universitario 12 de Octubre) y Dr. Esteban Ribera (Hospital Universitari Vall d'Hebron).

Las muestras serán almacenadas durante un período aproximado de dos años tras la finalización del ensayo clínico. Tras la realización de los análisis necesarios el excedente de las muestras biológicas será desechado.

Le informamos que a las muestras biológicas obtenidas se le realizará un proceso de anonimización (procedimiento por el cual deja de ser posible establecer por medios razonables el nexo entre una muestra biológica y el sujeto al que pertenecen)

La negativa a proporcionar su consentimiento no tendrá ninguna consecuencia en su atención médica. Además, usted puede, en cualquier momento, revocar su consentimiento sin tener que especificar las causas que le mueven a ello. En esta situación, las muestras que donó serán destruidas.

Los riesgos e inconvenientes asociados a la extracción de la muestra sangre son dolor en el lugar de la punción, escozor, algo de sangrado y, raramente, infección del punto de punción. Por otro lado, no existen riesgos asociados a la obtención de la muestra de orina. A su vez, le informamos que en algunos casos puede ser necesario que el personal investigador se ponga de nuevo en contacto con usted en el futuro, en caso de que sea oportuno obtener una nueva muestra y/o añadir nuevos datos a los ya recogidos.

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni de otro tipo por la muestra o datos proporcionados.

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Pág. 3 de 9

Estudio DUAL (GESIDA8014)



BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Este estudio se realiza con fármacos comercializados para el tratamiento de la infección. Por tanto, el perfil de seguridad (intolerancias y toxicidades) y la eficacia son conocidos por los investigadores. No obstante, durante el desarrollo del estudio estos aspectos se vigilarán de forma continuada. Los análisis que se practicarán en el estudio no son diferentes de los que se realiza habitualmente en su hospital, y los riesgos asociados a estos procedimientos en el estudio serán los mismos que en la práctica asistencial habitual (dolor en el lugar de la extracción de sangre, hematomas, etc.).

Actualmente es posible utilizar la combinación de darunavir/ritonavir+lamivudina tomados una vez al día en algunas situaciones, pero no existen ensayos clínicos que avalen su uso. Por tanto, usted no obtendrá un beneficio directo de su participación, aunque los datos de este estudio permitirán conocer si el TAR doble (darunavir/ritonavir+lamivudina) que se investiga es eficaz y seguro, y si es una opción válida en aquellos pacientes que lo necesiten en el futuro. El principal riesgo que puede correr es que esta terapia dual fuera menos eficaz que el tratamiento estándar triple (darunavir/ritonavir+2 nucleós(t)idos). La experiencia previa con inhibidores de proteasa potenciados en monoterapia, como darunavir/ritonavir, ha demostrado una eficacia casi igual que el TAR triple y con menos toxicidad. Aquellos pacientes en los que el tratamiento falló pudieron ser tratados de nuevo con otros fármacos con muy buena respuesta y sin que apenas se desarrollaran resistencias. En este estudio se espera que la eficacia del TAR doble sea prácticamente la misma que la del TAR triple, ya que a la monoterapia con darunavir/ritonavir se le añade un fármaco adicional (lamivudina). No obstante, para reducir al máximo el riesgo de fracaso se evaluará el cumplimiento del tratamiento en las visitas, así como la presencia de carga vírica detectable y la posible aparición de resistencias.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que se han descrito con los fármacos del estudio son:

- **Darunavir:** diarrea, vómitos, náuseas, dolor o distensión abdominal, problemas gástricos, dolor de cabeza, cansancio, mareos, somnolencia, entumecimiento o dolor en las manos o en los pies, pérdida de fuerza y dificultad para quedarse dormido.
- **Ritonavir:** alteraciones de los análisis de sangre (disminución de glóbulos blancos, disminución de hemoglobina, aumento de enzimas del hígado y alteración de otros parámetros sanguíneos), reacciones alérgicas, alteración del gusto, sensación de hormigueo/adormecimiento, dolor de cabeza, mareo, somnolencia, insomnio, ansiedad, agudización de los sentidos, dilatación de los vasos sanguíneos, dolor abdominal, náuseas, diarrea, vómitos, alteraciones gástricas, pérdida de apetito, irritación de la garganta, flatulencia, sequedad de boca, eructos, úlceras en la boca, erupción cutánea, picor, sudoración, redistribución de la grasa corporal, cansancio, fiebre, dolor y pérdida de peso.
- **Familia de los nucleós(t)idos:** entre los que se encuentra la **lamivudina** (que es la mejor tolerada del grupo): dolor de cabeza, insomnio, tos, síntomas nasales, falta de apetito, náuseas, vómitos, dolor o calambres/dolor/hinchazón abdominal, flatulencia, diarrea, erupción cutánea, reacciones alérgicas, dificultad al respirar, dolor muscular, alteraciones en los análisis de sangre (aumento de enzimas del hígado, bajos niveles de potasio o fósforo), pérdida de pelo, malestar, cansancio, fatiga, somnolencia profunda, mareos y fiebre.

Si usted tiene dudas sobre éstos u otros efectos indeseables, hable con su médico.

Es importante que contacte con su médico tan pronto como usted observe cualquier efecto secundario que afecte a su vida diaria tanto si usted piensa que esté relacionado o no con el tratamiento. También comente a su doctor si ha iniciado cualquier nueva medicación. Esto incluye a los medicamentos que pueden adquirirse sin receta médica en las farmacias y las medicinas alternativas.

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Estudio DUAL (GESIDA8014)



Aunque todos los fármacos han sido autorizados y se han estado utilizando desde hace tiempo, no se puede descartar que aparezcan efectos secundarios desconocidos hasta la fecha, por lo que siempre informe al médico sobre cualquier síntoma indeseable que padezca.

EMBARAZO

En el caso de ser mujer con posibilidad de quedarse embarazada, se debe comprometer a utilizar un método anticonceptivo apropiado con el fin de evitarlo mientras esté en tratamiento. El método anticonceptivo más apropiado a utilizar será uno de barrera (preservativo), que además evitará la transmisión del VIH. No obstante su médico le asesorará respecto al método anticonceptivo más adecuado para usted.

Si usted o su pareja se quedara embarazada durante el estudio, comuníquesele a su médico inmediatamente. Usted tendrá una supervisión médica durante su embarazo y, si éste llegara a término, también de su bebé después de su nacimiento..

Los datos disponibles hasta la actualidad con el tratamiento con tenofovir/emtricitabina y abacavir/lamivudina indican que no existe un aumento en el riesgo de malformaciones y toxicidad neonatal asociados a dichos tratamientos, aunque en algunos casos se dispone de una cantidad moderada de datos.

El número limitado de datos en mujeres embarazadas tratadas con ritonavir indican que no existe un aumento en el riesgo de anomalías congénitas. Sin embargo, los datos en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Por último, no existen estudios adecuados sobre el uso de darunavir en mujeres embarazadas.

Su médico le advertirá de los posibles riesgos para el feto y discutirá con usted las opciones más adecuadas para continuar con el embarazo, así como la posibilidad de interrumpir voluntariamente el mismo según los supuestos recogidos en la Ley Orgánica 2/2010 de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.

SEGURO

Sepa usted que el promotor del estudio dispone de una póliza de seguros por responsabilidad civil que se ajusta a las especificaciones del Real Decreto 223/2004, que cubre los eventuales daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo clínico pudieran resultar en la persona o personas en que hubiera que realizarse, de conformidad con lo previsto en la legislación vigente. Dicha póliza ha sido contratada con la compañía HDI HANNOVER INTERNATIONALSEGUROS Y REASEGUROS S.A. y cuyo número de póliza es: 130/001/009281.

La participación en el presente ensayo clínico puede modificar las condiciones de suscripción a otros seguros. Le recomendamos consulte esta circunstancia en los seguros que pueda tener contratados o pueda contratar en un futuro.

CONFIDENCIALIDAD

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los pacientes participantes en el mismo. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado por parte del promotor del estudio, es decir, que serán tratados de forma codificada, lo que significa que la información que se obtenga no se podrá asociar a la persona identificada o identificable. Además del médico y su equipo, tendrán acceso a sus datos, el promotor o sus agentes autorizados, las Autoridades Sanitarias y los Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros participantes cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Durante la realización del estudio, se garantiza el estricto cumplimiento del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Estudio DUAL (GESIDA8014)



Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, la cual establece que usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, para lo cual diríjase a su médico del estudio. El investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones o publicaciones. No obstante, en ningún caso se revelará su identidad ya que su nombre o cualquier dato identificativo no aparecerá en los informes o publicaciones relacionadas con el estudio.

FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para ello, cuenta con el apoyo financiero de Janssen-Cilag S.A.

Para la realización del estudio, el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio. El médico participante en el estudio o sus colaboradores recibirán una compensación económica por el trabajo derivado de los procedimientos del ensayo clínico.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

ACLARACIONES

Si necesita más aclaraciones respecto a este estudio, por favor contacte con su médico o con el Investigador Principal de su centro, el Dr. _____, teléfono _____.

El ensayo clínico ha sido aprobado tanto por el Comité Ético de Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid como por el resto de Comités Éticos de Investigación Clínica de los centros implicados.

El estudio cumple las normas legales recogidas en los Reales Decretos sobre Ensayos Clínicos 223/2004 y en la Ley 29/2006 de 26 de julio.

Se le facilitará una copia de este consentimiento. Se le ruega que conserve esta documentación para futuras referencias.

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Pág. 6 de 9

Estudio DUAL (GESIDA8014)



CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTES POR ESCRITO

Título del estudio: “Ensayo clínico aleatorizado y abierto, para evaluar el tratamiento con darunavir/ritonavir más lamivudina una vez al día frente a continuar con darunavir/ritonavir una vez al día más tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en sujetos infectados por el VIH con viremia plasmática suprimida”.

A RELLENAR SÓLO POR EL PACIENTE (de su puño y letra)

Yo (nombre y apellidos) _____

He leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (*nombre del Investigador*) : _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1.º Cuando quiera.
2.º Sin tener que dar explicaciones.
3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Estudio DUAL (GESIDA8014)



CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del estudio: "Ensayo clínico aleatorizado y abierto, para evaluar el tratamiento con darunavir/ritonavir más lamivudina una vez al día frente a continuar con darunavir/ritonavir una vez al día más tenofovir/emtricitabina o abacavir/lamivudina en sujetos infectados por el VIH con viremia plasmática suprimida".

A RELLENAR POR EL TESTIGO (de su puño y letra)

Yo.....(nombre y apellidos del testigo) declaro bajo mi responsabilidad que(nombre y apellidos del participante)

Ha leído (ó se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado.

Ha recibido respuestas satisfactorias a sus preguntas.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con (*nombre del Investigador*) : _____

Comprende que su participación es voluntaria.

Comprende que puede retirarse del estudio:

- 1.º Cuando quiera.
- 2.º Sin tener que dar explicaciones.
- 3.º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio en este estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del testigo:

Firma del investigador:

Fecha:

Fecha:

Este documento se firmará por duplicado, quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Pág. 8 de 9

Estudio DUAL (GESIDA8014)



**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA LA
OBTENCIÓN, ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE LAS MUESTRAS
BIOLÓGICAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA**

Yo,
(nombre y apellidos del paciente)

He recibido la información contenida en esta hoja de información al paciente que se me ha entregado.

He recibido suficiente información sobre la obtención, conservación y utilización de mis muestras biológicas.

He podido hacer preguntas sobre la obtención, conservación y utilización de mis muestras biológicas

He hablado con el Dr.

Comprendo que el almacenamiento de mis muestras así como su utilización con fines de investigación biomédica es voluntario.

Comprendo que puedo retirar el consentimiento:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mi participación en el ensayo clínico o en mis cuidados médicos.

Expreso libremente mi conformidad para que mis datos y muestras biológicas puedan ser utilizados con los fines de investigación biomédica que se me han explicado.

Nombre y apellidos del paciente:

.....

Firma del paciente:Fecha (día/mes/año):

He comentado la conservación y utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica con el paciente en un lenguaje comprensible e idóneo. Considero que he informado completamente al participante y creo que el participante ha comprendido esta explicación. He entregado una copia de la hoja de información y de este documento fechado y firmado al paciente.

Nombre y apellidos del investigador:

Firma del investigador:.....Fecha (día/mes/año):

Versión: 2.0, 9 de abril de 2014

CONFIDENCIAL



Anexo D: Cuestionario de adherencia SMAQ**CUESTIONARIO SMAQ**

Cuestionario SMAQ



| | | |
|--|--|----|
| 1. alguna vez ¿Olvida tomar la medicación? | Si | No |
| 2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? | Si | No |
| 3. alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal? | Si | No |
| 4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? | Si | No |
| 5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ² | A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10 | |
| 6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación? | Días: | |

Se considera no adherente cuando las respuestas son como sigue: 1: si.

2: no. 3: si. 4: si. 5: C, D o E. 6: más de dos días.

El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente califica al paciente como no adherente. La pregunta 5 se usará en forma semicuantitativa:

A: 95-100% de adhesión. B: 85-94 % de adhesión. C: 65-84 % de adhesión. D: 30-64 % de adhesión. E: <30% de adhesión.

Anexo E. Pacientes con acontecimientos adversos grado 2-4

| Centro | Descripción | Desenlace EA | AAG | Grado EA |
|--------------------------------|---|--------------|-----|----------|
| GRUPO DE BITERAPIA | | | | |
| 001-021 | Varices esofágicas | Continúa | No | 2 |
| 001-022 | Problemas emocionales | Continúa | No | 2 |
| 001-025 | Pielonefritis | RC | No | 2 |
| 002-009 | Crisis asmática | RC | Si | 4 |
| 002-009 | Isquemia crónica grado II en MM.II. | Continúa | No | 2 |
| 005-011 | Hidrosadenitis axilar | RC | Si | 2 |
| 006-001 | Úlcera gástrica sangrante | RC | Si | 4 |
| 006-003 | Hipertensión arterial | Continúa | No | 2 |
| 006-008 | Extracción dentaria | RC | No | 2 |
| 006-008 | Extracción dentaria | RC | No | 2 |
| 006-010 | Lumbalgia | RC | No | 2 |
| 006-014 | Vértigo y mareos | Continúa | No | 2 |
| 010-004 | Sepsis foco urinario | RC | Si | 3 |
| 015-002 | Hiperlipidemia | Continúa | No | 3 |
| 015-006 | Sífilis | Continúa | No | 4 |
| 018-016 | Tos pertinaz | Continúa | No | 2 |
| 019-007 | Hiperlipidemia | Continúa | No | 2 |
| GRUPO DE TRIPLE TERAPIA | | | | |
| 001-007 | Mioclonías | RC | No | 2 |
| 001-008 | Atrapamiento C6-C7, estenosis canal medular | Continúa | No | 2 |
| 001-008 | Enfermedad de Parkinson | Continúa | No | 2 |
| 001-014 | Hiperlipidemia | Continúa | No | 2 |
| 001-017 | Cervicalgia | RC | No | 2 |
| 002-007 | Reacción de Jarisch-Hersxheimer | RC | No | 2 |
| 002-012 | Gastroenteritis aguda | RC | Si | 3 |
| 003-004 | Cirugía embolización (cirugía programada) | RC | Si | 3 |
| 004-006 | Enfermedad inflamatoria intestinal | RC | No | 2 |
| 004-010 | Fractura 2º dedo pie izquierdo | RC | No | 2 |
| 006-009 | Neumonía | RC | No | 2 |
| 006-009 | Diarrea sanguinolenta | Continúa | No | 2 |
| 007-001 | Lumbociatalgia | RC | No | 2 |
| 007-009 | Rinorrea y cefalea frontoparietal | Continúa | No | 2 |
| 007-009 | Carcinoma escamoso <i>in situ</i> de cérvix | RC | No | 3 |
| 007-009 | Lumbociatalgia | RC | No | 2 |
| 007-009 | Histerectomía y salpingectomía (mioma uterino) ** | RC | No | 3 |
| 014-009 | Síndrome poliadenopático | RS | No | 2 |
| 014-006 | Síndrome poliadenopático | RS | No | 2 |
| 014-006 | Infección respiratoria | RC | No | 2 |
| 014-006 | Disnea | RC | No | 2 |
| 014-006 | Síndrome poliadenopático | RC | Si | 2 |
| 014-006 | Infección respiratoria | RC | No | 2 |
| 015-007 | Lesión exudativa anal | RC | No | 2 |
| 015-007 | Sífilis | Continúa | No | 2 |
| 015-007 | Absceso molar (implante) | RC | No | 2 |
| 017-005 | Neumonía | RC | No | 4 |
| 067-004 | Rectorragia | Continúa | No | 2 |
| 067-008 | Linfoma de Hodgkin | Continúa | Si | 4 |

AAG: Acontecimiento adverso grave; BT= biterapia; TT= triple terapia; RC= recuperación completa; RS= recuperación con secuelas. *Hallazgo legrado de endocérvix. **intervención programada antes de entrar en el estudio.

Evaluación de una estrategia de simplificación de tratamiento antirretroviral a biterapia con darunavir/ritonavir más lamivudina en pacientes con buen control virológico en triple terapia con darunavir potenciado con ritonavir

Anexo F. Listado de CV ≥ 50 cp/ml por visita de estudio

| Paciente | Visita | CV (cp/ml) | SNAPSHOT | TLOVR |
|------------------------|-----------------|-------------|---|--------------------|
| GRUPO BITERAPIA | | | | |
| 001-002 | S4 // Retest | 63 // 350 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 002-008 | S4 | 98 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 002-032 | S4 | 52 | | |
| | S36 // Retest | 6805 // 165 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 003-002 | S48 | 94 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-003 | S24 | 50 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-005 | Basal | 77 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-006 | Selección | 50 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-008 | S24 | 67 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-012 | Basal | 64 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 007-005 | S48 // Retest | 125 / 130 | Fracaso virológico S48 | Fracaso virológico |
| 008-006 | Basal // Retest | 80 // 800 | Suspensión prematura por falta eficacia | Fracaso virológico |
| 008-008 | Basal | 165 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 008-011 | S24 | 85 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 011-003 | S36 | 80 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 011-004 | S24 // Retest | 988 / 259 | Suspensión prematura por falta eficacia | Fracaso virológico |
| 011-006 | S48 | 116 | Fracaso virológico S48 | Éxito virológico |
| 012-003 | S4 | 65 | | |
| | S24 | 133 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 014-001 | S48 | 54.7 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 014-009 | S4 // Retest | 236 // 54 | | |
| | S36 | 52 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 064-004 | S4 | 57 | Éxito virológico | Éxito virológico |

| Paciente | Visita | CV (cp/ml) | SNAPSHOT | TLOVR |
|-----------------------------|---------------|-----------------|------------------------|--------------------|
| GRUPO TRIPLE TERAPIA | | | | |
| 002-028 | S48 // Retest | 53 // <50 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 003-010 | S36 | 52 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 004-007 | S12 | 51 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 005-002 | S36 | 52 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 005-003 | Basal | 57 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 006-004 | S36 | 61 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 006-012 | S24 | 427 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 007-008 | Basal | 107 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 011-002 | S12 | 68 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 013-002 | Basal | 85 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 015-007 | S36 | 64 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 018-005 | S48 // Retest | 196 / 68 | Fracaso virológico S48 | Fracaso virológico |
| 061-002 | S4 | 56 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 064-002 | S12 // Retest | 65 // 79 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 064-009 | S12 | 57 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 064-010 | S12 // Retest | 447.757 // 5621 | | |
| | S24 // Retest | 249 // 94 | | |
| | S48 // Retest | 52 // <50 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 067-002 | S4 | 125 | | |
| | S12 | 63 | Éxito virológico | Fracaso virológico |
| 067-006 | S12 | 63 | Éxito virológico | Éxito virológico |
| 067-009 | S48 | 79 | Fracaso virológico S48 | Éxito virológico |

Anexo G. Adherencia por visita de tratamiento, ITT-e

| VISITA DE ESTUDIO | BT n= 126 | TT n= 123 | Total n= 249 | Valor de p |
|----------------------|--------------|--------------|-----------------|------------|
| Semana 4 | | | | |
| Ausencia de datos | 9 (7.1%) | 11 (8.9%) | 20 (8.0%) | 0,357 |
| 65-84 | 0 (0.0%) | 2 (1.6%) | 2 (0.8%) | |
| 85-94 | 6 (4.8%) | 9 (7.3%) | 15 (6.0%) | |
| 95-100 | 111 (88.1%) | 101 (82.1%) | 212 (85.1%) | |
| Semana 12 | | | | |
| Ausencia de datos | 15 (11.9%) | 11 (8.9%) | 26 (10.4%) | 0,483 |
| 65-84 | 0 (0.0%) | 1 (0.8%) | 1 (0.4%) | |
| 85-94 | 8 (6.3%) | 12 (9.8%) | 20 (8.0%) | |
| 95-100 | 103 (81.7%) | 99 (80.5%) | 202 (81.1%) | |
| Semana 24 | | | | |
| Ausencia de datos | 12 (9.5%) | 14 (11.4%) | 26 (10.4%) | 0,459 |
| 65-84 | 0 (0.0%) | 2 (1.6%) | 2 (0.8%) | |
| 85-94 | 13 (10.3%) | 10 (8.1%) | 23 (9.2%) | |
| 95-100 | 101 (80.2%) | 97 (78.9%) | 198 (79.5%) | |
| Semana 36 | | | | |
| Ausencia de datos | 19 (15.1%) | 12 (9.8%) | 31 (12.4%) | 0,283 |
| 65-84 | 1 (0.8%) | 3 (2.4%) | 4 (1.6%) | |
| 85-94 | 15 (11.9%) | 10 (8.1%) | 25 (10.0%) | |
| 95-100 | 91 (72.2%) | 98 (79.7%) | 189 (75.9%) | |
| Semana 48 / Retirada | | | | |
| Ausencia de datos | 15 (11.9%) | 11 (8.9%) | 26 (10.4%) | 0,128 |
| 65-84 | 0 (0.0%) | 4 (3.3%) | 4 (1.6%) | |
| 85-94 | 14 (11.1%) | 9 (7.3%) | 23 (9.2%) | |
| 95-100 | 97 (77.0%) | 99 (80.5%) | 196 (78.7%) | |

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial

Federico Pulido,^{1,a} Esteban Ribera,² María Lagarde,¹ Ignacio Pérez-Valero,³ Rosario Palacios,⁴ José A. Iribarren,⁵ Antoni Payeras,⁶ Pere Domingo,⁷ José Sanz,⁸ Miguel Cervero,⁹ Adrián Curran,² Francisco J. Rodríguez-Gómez,¹⁰ María J. Téllez,¹¹ Pablo Ryan,¹² Pilar Barrufet,¹³ Hernando Knobel,¹⁴ Antonio Rivero,¹⁵ Belén Alejos,¹⁶ María Yllescas,¹⁷ and José R. Arribas,^{3,a} for the DUAL-GESIDA-8014-RIS-EST45 Study Group

¹Hospital Universitario Doce de Octubre, imas12, UCM, Madrid, ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, ³Hospital La Paz, IdiPAZ, Madrid, ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, ⁵Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación BioDonostia, San Sebastián, ⁶Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, ⁷Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁸Hospital Príncipe de Asturias, and ⁹Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, ¹⁰Hospital Infanta Elena, Huelva, ¹¹Hospital Clínico, and ¹²Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, ¹³Hospital de Mataró, and ¹⁴Hospital del Mar, Barcelona, ¹⁵Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba, ¹⁶Centro Nacional de Epidemiología, and ¹⁷Fundación SEIMC-Gesida, Madrid, Spain

Background. Our objective was to assess the therapeutic noninferiority of dual therapy with darunavir/ritonavir and lamivudine compared to triple therapy with darunavir/ritonavir plus 2 nucleos(t)ides for maintenance of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression.

Methods. This was a multicenter, open-label, noninferiority trial (margin 12%). Patients with HIV-1 RNA <50 copies/mL for 6 months or longer on triple therapy with darunavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides (tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine) and with no resistance were randomized to continue therapy (n = 128) or switch to darunavir/ritonavir and lamivudine (n = 129). The primary endpoint was the proportion of participants with HIV-RNA <50 copies/mL after 48 weeks of follow-up according to the snapshot algorithm.

Results. A total of 249 participants received study drugs (intention-to-treat exposed). The proportion of participants with HIV-RNA <50 copies/mL in the dual- and triple-therapy arms was 88.9% (112/126) and 92.7% (114/123; difference, −3.8%; 95% confidence interval, −11.0 to 3.4), respectively. Four participants in the dual-therapy arm and 2 in the triple-therapy arm developed protocol-defined virological failure. Switching to dual therapy was associated with a significant increase in total, low-density lipoprotein, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, but not in the total-to-HDL cholesterol ratio. Serious adverse events and study drug discontinuations due to adverse events occurred in 4.8% vs 4.9% (P = .97) and in 0.8% (1/126) vs 1.6% (P = .55) in dual therapy vs triple therapy, respectively.

Conclusions. Dual therapy with darunavir/ritonavir and lamivudine demonstrated noninferior therapeutic efficacy and similar tolerability compared to triple therapy.

Clinical Trials Registration. NCT02159599.

Keywords. darunavir/ritonavir; lamivudine; switch; dual therapy.

In patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), dual therapy with a boosted protease inhibitor and lamivudine has

been studied as initial therapy in antiretroviral-naïve patients and as a switch strategy in antiretroviral-experienced patients [1].

In antiretroviral-naïve patients, the GARDEL clinical trial [2] demonstrated that a dual-therapy regimen that consisted of lopinavir/ritonavir and lamivudine twice daily was noninferior to a triple-drug regimen of lopinavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors in achieving and maintaining virologic suppression over 48 weeks of therapy, regardless of baseline viral load.

In antiretroviral-experienced patients with suppressed viremia, the dual-therapy strategy of combining atazanavir/ritonavir with lamivudine has been tested in SALT [3] and ATLAS-M [4], 2

Received 17 June 2017; editorial decision 1 August 2017; accepted 12 August 2017.

^aF. P. and J. R. A. contributed equally to this manuscript.

Presented in part: International Congress of Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, Scotland, 23–26 October 2016. Abstract 0331.

Correspondence: F. Pulido, Unidad VIH. Centro de Actividades Ambulatorias 2ª Planta Bloque D. Hospital Doce de Octubre. Av. Córdoba s/n. 28041-Madrid, Spain (federico.pulido@salud.madrid.org).

Clinical Infectious Diseases® 2017;XX(00):1–7

© The Author 2017. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/cix734

Darunavir/Ritonavir + 3TC Dual Therapy • CID 2017;XX (XX XXXX) • 1

randomized clinical trials. Compared to patients who continued triple therapy, the combination of atazanavir/ritonavir and lamivudine demonstrated noninferior efficacy for maintenance of virological suppression after up to 96 weeks of follow-up. The OLE clinical trial [5] also demonstrated that the dual combination of lopinavir/ritonavir and lamivudine had noninferior therapeutic efficacy for maintenance of virological suppression during 48 weeks compared to continuation of triple therapy with lopinavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides.

Due to its efficacy and safety profile, darunavir boosted with ritonavir or cobicistat is the preferred protease inhibitor in most international guidelines of HIV therapy [6, 7]. To the best of our knowledge, there are no clinical trial data about the efficacy of dual therapy with boosted darunavir and lamivudine.

We performed a randomized, open-label, clinical trial and compared dual therapy with darunavir/ritonavir and lamivudine to continuation of darunavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides. Our objective was to assess the therapeutic noninferiority of the dual-therapy strategy compared to triple therapy over 48 weeks of therapy.

METHODS

Study Design and Participants

The DUAL study (DarUnavir And Lamivudine) is a phase 4, randomized, open-label, multicenter, parallel-group, noninferiority clinical trial that took place at 24 sites in Spain. At recruitment, eligible participants were HIV-infected adults (aged 18 years or older) on a stable antiretroviral regimen that consisted of darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily and 2 nucleos(t)ides (tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine or abacavir and lamivudine) for at least 4 weeks. Participants had a plasma HIV-RNA viral load of <50 copies/mL for a minimum of 6 consecutive months. Participants in any line of therapy could be enrolled, after excluding those with prior resistance to darunavir/ritonavir or lamivudine/emtricitabine (confirmed by genotypic tests that showed any of the following resistance mutations: M184V/I, K65R in reverse transcriptase and/or V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, G73S, T74P, L76V, I84V, L89V in protease, or suspected by the history of virological failures or discontinuations). Patients with a positive hepatitis B serum surface antigen were also excluded.

The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was reviewed and approved by the Autonomous Community of Madrid Ethics Committee, as the reference committee, and by all committees from all the participating hospitals. Every participant gave written informed consent before undergoing study procedures.

Randomization and Masking

Eligible participants were randomly assigned (1:1) to either switch to lamivudine 300 mg once daily plus darunavir/ritonavir 800/100 mg once daily (dual therapy) or to remain on ongoing triple therapy. Once participants had satisfied all eligibility requirements and were

stratified by nucleos(t)ide combination (tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine), the treatment arm was assigned using a centralized web-based randomization process. Patients were randomized in a 1:1 ratio to switch the nucleos(t)ides for lamivudine or continue the same regimen. The random number sequence was computer generated. The study design was open label, so participants and investigators were not masked to group allocation.

Outcomes

The primary endpoint was the proportion of participants with suppressed viral load (HIV-RNA <50 copies/mL) after 48 weeks of follow-up according to the Food and Drug Administration (FDA) snapshot algorithm [8] in the intention-to-treat exposed (ITT-e) population. In this analysis, those participants whose last HIV-RNA result was <50 copies/mL in the analysis window (48 weeks, ± 6 weeks) were counted as responders. Patients whose HIV-RNA was not suppressed or who withdrew, changed antiretroviral therapy, or did not have data at the analysis time point were counted as nonresponders.

Secondary endpoints included the proportion of participants with response according to the time to loss of virological response (TLOVR) algorithm [9] and the proportion of participants with virological failure, defined as HIV-RNA >50 copies/mL in the 48-week window or discontinuation before week 48 due to lack of efficacy. Additional secondary endpoints were proportion of participants with emergent mutations of resistance, proportion of participants with 1 or more blips (defined as an unconfirmed episodes of detectable viral load), change in CD4 cell count, safety, and tolerability of the 2 regimens up to week 48.

Procedures

Post-baseline study visits occurred at weeks 4, 12, 24, 36, and 48. We assessed safety with laboratory tests, physical examinations, and reporting of adverse events. Hematology, serum chemistry, urinalysis, CD4 cell count, and fasting lipid concentrations were measured at a designated local laboratory for each study site.

Plasma HIV-RNA concentrations were measured using the techniques available locally at each site, including branched DNA, nucleic acid sequence-based amplification, and real-time polymerase chain reaction. Resistance testing was attempted in every sample with viral load >400 copies/mL.

Statistical Analyses

All analyses were prespecified in the protocol. No interim analysis was performed before week 48.

We assessed virological outcomes in the following 3 populations: the ITT-e population (defined as all participants who received at least 1 dose of study treatment); the per-protocol (PP) population (defined as all participants who received at least 1 dose of study treatment and who had no deviation to the eligibility criteria); and the security, ITT population (all randomized participants).

For the primary endpoint, we analyzed the ITT-e population. For the sensitivity analysis, we analyzed the primary endpoint in the PP and ITT populations. We also analyzed the proportion of participants with response using an observed data approach, censoring participants who discontinued due to nonvirological reasons, and the TLOVR algorithm.

In the primary efficacy analysis, noninferiority was established if the lower bound of a 2-sided 95% confidence interval (CI) for the difference in proportions (dual-therapy group minus triple-therapy group) of participants without failure at week 48 was higher than -12% . A 12% noninferiority margin was chosen based on similar trials of switching antiretrovirals in aviremic HIV-infected participants [4, 5, 10, 11].

The original sample size estimation was 256 participants. It was calculated that this sample size provides 80% power to establish noninferiority for the proportion of participants without therapeutic failure at week 48, with an assumed response rate of 88% in both groups, noninferiority margin of -12% , and a 10% rate of losses to follow-up.

We used an independent-samples *t* test to compare means for continuous variables and a Wilcoxon test to compare medians for nonnormally distributed continuous variables. Adjusted differences of the mean change in CD4 cell counts, lipids, and renal parameters at week 48 compared to baseline and the test of significance were assessed with a multivariable linear regression using as covariables the group of therapy (dual or triple) and the baseline value (analysis of covariance). We assessed the association between categorical variables using the χ^2 test when samples were of sufficient size or with the Fisher exact test when they were not.

RESULTS

Between July 2014 and April 2015, 260 participants were screened and 257 were randomly assigned: 129 to dual therapy and 128 to triple therapy (Figure 1). Of the 257 randomized participants, 249 received at least 1 dose of study medication: 126 in the dual-therapy group and 123 in the triple-therapy group. Baseline characteristics were balanced between study arms (Table 1) except for length of time with suppressed viremia, which was shorter in the dual-therapy group (79.5 vs 113 weeks). Ninety-three (74%) and 33 (26%) participants were previously receiving tenofovir or abacavir, respectively, in the dual-therapy arm. Ninety-three (76%) and 30 (24%) were previously receiving and continued with a tenofovir- or abacavir-containing regimen in the triple-therapy arm.

At week 48, proportions of participants with HIV-RNA viral loads <50 copies/mL in the dual- and triple-therapy arms, respectively (ITT-e population, snapshot analysis), were 88.9% (112/126) vs 92.7% (114/123; difference, -3.8% ; 95% CI, -11.0 to 3.4), meeting a priori criteria for noninferiority (Figure 2A). Sensitivity analysis in the PP and ITT population and the analysis using the observed data approach or TLOVR algorithm confirmed these findings (Figure 2B, Supplementary Table S1). Mean changes in CD4 count from baseline to week 48 were $+33$ cells/ μL in the dual-therapy arm and $+25$ cells/ μL in the triple-therapy arm (adjusted difference, 8 cells/ μL ; 95% CI, -38 to 54).

Four participants in the dual-therapy group and 2 in the triple-therapy group developed protocol-defined virological failure. Two participants in each arm had virological failure due to low-level,

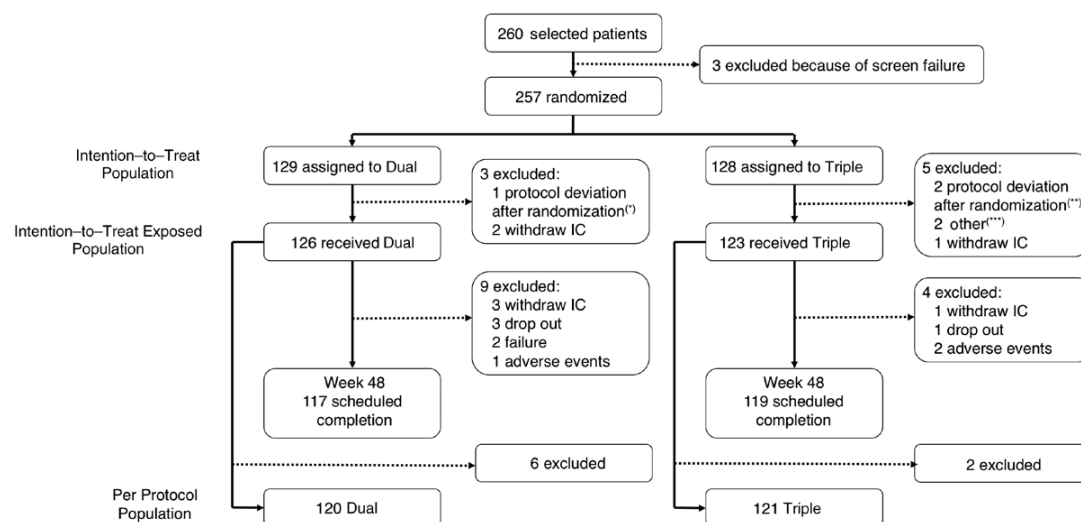


Figure 1. Trial profile. Dual therapy, switch to darunavir/ritonavir + lamivudine. Triple therapy, maintain darunavir/ritonavir + 2 nucleos(t)ides. Per protocol population excludes patients who received the assigned therapy with protocol deviations. *, Detectable viral load at screening; **, one patient was receiving a single nucleoside at baseline; 1 patient with history of M184V mutation in a previous genotype; ***, 2 erroneously duplicated registers. Abbreviation: IC, informed consent.

Table 1. Demographic and Baseline Characteristics for the 2 Study Arms

| Characteristic | Dual Therapy (n = 126) | Triple Therapy (n = 123) | Total (n = 249) |
|---|---------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Age, y | 44 (36–52) | 43 (37–49) | 43 (36–50) |
| Gender | | | |
| Male | 107 (85) | 100 (81) | 207 (83) |
| Mode of transmission | | | |
| Intravenous drug use | 19 (15.1) | 15 (12.2) | 34 (13.7) |
| Men who have sex with men | 65 (51.6) | 72 (58.5) | 137 (55) |
| Heterosexual | 34 (27) | 32 (26) | 66 (26.5) |
| Hepatitis C | 32 (25.4) | 28 (22.8) | 60 (24.1) |
| Baseline CD4 count (cells/ μ L) | 596 (433–810) | 568 (451–739) | 589 (443–762) |
| Nadir CD4 count (cells/ μ L) | 253 (122–367) | 240 (117–328) | 246 (120–327) |
| Weeks since undetectable viral load (<50 copies/mL) | 79.5 (38–157) | 113 (57–184) | 100 (45–166) |
| Previous nucleos(t)ide | | | |
| Tenofovir | 93 (74) | 93 (76) | 186 (75) |
| Abacavir | 33 (26) | 30 (24) | 63 (25) |

Dual therapy = switching to darunavir/r + lamivudine. Triple therapy = maintain triple therapy with darunavir/r + 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor. Data are expressed as median (interquartile range) or n (%).

detectable viral load in the 48-week window (triple, 130 and 68; dual, 116 and 79 HIV-RNA copies/mL). One additional participant randomized to the dual-therapy group had a detectable viral load (80 copies/mL) at the baseline determination; he was discontinued 2 weeks later when failure was confirmed. The other participant considered a virological failure in the dual arm was discontinued at week 24 after confirmed virological rebound (988 and 259 copies/mL). The proportions of participants without virological failure in the observed data analysis were 96.6% and 98.3% (112/116 in dual and 114/116 in triple; difference, -1.7% ; 95% CI, -5.8% to 2.4%).

There were 14 participants with viral load blips in the dual-therapy group and 17 in the triple-therapy group. Persistent virological response (defined as absence of protocol-defined virological failure or any blip; ITT-e population) was 85.7% (108/126) in the dual-therapy arm and 84.5% (104/123) in the triple-therapy arm (difference, 1.2% ; 95% CI, -7.8 to 10.1 ; (Figure 2B, Supplementary Figure S1).

Three participants in the dual arm had a viral load >400 copies/mL during the study (2 of them with protocol-defined virological failure). Samples from 2 of the 3 participants could be amplified showing wild-type virus in both cases. Two participants had a viral load >400 copies/mL in the triple-therapy arm (none of them with protocol-defined virological failure). One sample from these 2 participants could be amplified showing the L101I, A71T, and L76W mutations in the protease gene, with the virus remaining fully susceptible to darunavir. None of the 3 available resistance tests showed the M184V mutation to lamivudine.

Most participants experienced at least 1 adverse event; 69.8% (88/126) in the dual-therapy arm and 75.6% (93/123) in the triple-therapy arm (Table 2), of whom 4.8% (6/126) and 4.9% (6/123), respectively, experienced serious adverse events ($P = .97$). Study drug discontinuations due to adverse events

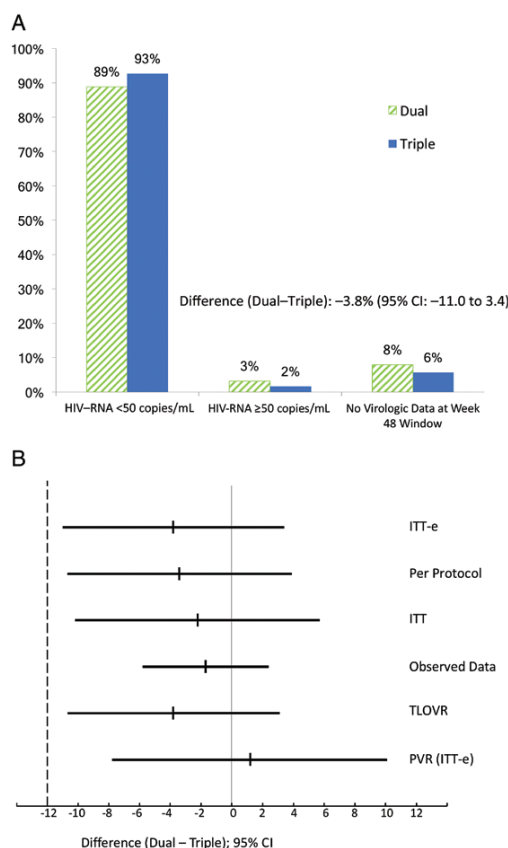


Figure 2. Outcome at 48 weeks. *A*, Primary endpoint. Snapshot analysis in the intention-to-treat exposed (ITT-e) population. *B*, Secondary and sensitivity analyses (differences and 95% confidence intervals). Per protocol, snapshot analysis in the per protocol population; ITT, snapshot analysis in the ITT population; observed data, excluding discontinuations due to nonvirological reasons; PVR (no virological failure, no blips) in the ITT-e population. Abbreviations: CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus; ITT-e, intention-to-treat exposed; PVR, persistent virological response; TLOVR, time to loss of virological response (Food and Drug Administration algorithm).

occurred in 0.8% (1/126) vs 1.6% (2/123; $P = .55$) in the dual- and triple-therapy arms, respectively.

The most frequent adverse events, occurring in at least 5% of the participants, were respiratory infections and gastrointestinal and muscular or skeletal events; these were comparable between arms (Table 2). No deaths or AIDS-defining events occurred during the trial. Numbers of grade 3 or 4 laboratory adverse events were small and comparable in both arms (Table 3).

Switching to dual therapy was associated with a significant increase in total, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, but not in the total-to-HDL cholesterol ratio, in those participants who received tenofovir disoproxil fumarate at baseline (Figure 3A). There was no significant

Table 2. Adverse Events Overview

| Event | Dual Therapy (n = 126) | Triple Therapy (n = 123) | P Value |
|--|---------------------------|--------------------------------|------------|
| Summary of AEs | | | |
| Patients with ≥1 AE | 88 (70) | 93 (76) | .307 |
| Total | 197 | 207 | |
| Patients with ≥1 grade 2 to 4 AE | 15 (12) | 18 (15) | .525 |
| Total | 17 | 30 | |
| Patients with ≥1 serious AE | 6 (5) | 6 (5) | .966 |
| Total | 6 | 7 | |
| Discontinuation due to AEs | 1 (1) ^a | 2 (2) ^b | .547 |
| Deaths | 0 | 0 | NA |
| Adverse events that occurred in at least 5% of participants in either group | | | |
| Respiratory: patients with ≥1 AE | 31 (25) | 29 (24) | .850 |
| Total | 42 | 36 | |
| Infections: patients with ≥1 AE | 22 (17) | 18 (15) | .544 |
| Total | 26 | 23 | |
| Digestive: patients with ≥1 AE | 18 (14) | 22 (18) | .439 |
| Total | 22 | 27 | |
| Muscular or skeletal: patients with ≥1 AE | 16 (13) | 22 (18) | .255 |
| Total | 17 | 27 | |
| Neuropsychiatric: patients with ≥1 AE | 12 (10) | 12 (10) | .950 |
| Total | 15 | 15 | |
| Metabolic: patients with ≥1 AE | 13 (10) | 8 (7) | .279 |
| Total | 15 | 9 | |
| Genitourinary: patients with ≥1 AE | 8 (6) | 6 (5) | .614 |
| Total | 9 | 6 | |
| General disorders: patients with ≥1 AE | 7 (6) | 7 (6) | .963 |
| Total | 8 | 8 | |
| Ear, nose, throat: patients with ≥1 AE | 7 (6) | 8 (7) | .753 |
| Total | 7 | 8 | |
| Oral cavity: patients with ≥1 AE | 3 (2) | 7 (6) | .184 |
| Total | 5 | 7 | |

Data are n (%). Dual therapy = switching to darunavir/r + lamivudine. Triple therapy = maintain triple therapy with darunavir/r + 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors.

Abbreviation: AE, adverse event.

^aOne case of hyperlipidemia.

^bOne case of diarrhea, one case of Hodgkin's lymphoma.

change in lipids in participants who received abacavir at baseline (Figure 3A). A nonsignificant improvement in estimated creatinine clearance was observed in participants on tenofovir disoproxil fumarate therapy after switching to dual therapy compared to those who were maintained on triple therapy (Figure 3B).

DISCUSSION

The results of the DUAL trial indicate that the combination of darunavir/ritonavir and lamivudine is as efficacious as triple therapy with darunavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides for maintenance of virological suppression in HIV-infected participants without resistance to darunavir or lamivudine. Our primary analysis and 5 sensitivity analyses support the noninferiority of the dual-therapy strategy. In the primary analysis, the small and nonsignificant difference in favor of triple therapy (3.8%) in the proportion of participants with HIV-RNA <50 copies/mL at week 48 was motivated mainly by nonvirological reasons.

Table 3. Laboratory Abnormalities: Grade 3 or 4

| Laboratory Abnormality | Dual Therapy (n = 126) | Triple Therapy (n = 123) | P Value |
|---|---------------------------|-----------------------------|---------|
| Any grade 3 or 4 laboratory abnormality | 4 (3) | 4 (3) | .972 |
| Alanine aminotransferase (>5 × ULN) | 0 | 0 | |
| Aspartate aminotransferase (>5 × ULN) | 0 | 1 (1) | .310 |
| Total cholesterol (>300 mg/dL) | 4 (3) | 3 (2) | .725 |
| Triglycerides (>750 mg/dL) | 0 | 0 | |

Data are number of patients with 1 or more adverse events (%). Dual therapy = switching to darunavir/r + lamivudine. Triple therapy = maintain triple therapy with darunavir/r + 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors.

Abbreviation: ULN, upper limit of normal.

In noninferiority studies it is important to include a control arm that represents standard clinical practice and to show that the active control arm performs in the new trial as well as in prior trials. This is the case with DUAL. The combination of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine or abacavir/lamivudine and darunavir/ritonavir is a standard regimen in clinical practice and was maintained at a high rate (93%) of virological suppression at week 48. This rate of suppression is even higher than the one expected in our original assumptions and strengthens our claim of noninferiority of the dual-therapy combination.

We were interested in determining whether the dual combination could ensure a maintained viral load suppression as well as triple therapy. This is a relevant issue because other simplification strategies such as boosted protease inhibitor monotherapy had a higher risk of episodes of low-level viremia. In DUAL we analyzed the proportion of participants who had suppressed viremia at all visits that included a viral load measurement. The proportion of participants with persistent virological response was not lower for the dual-therapy arm (85.7%) than for the triple-therapy arm (84.5%). In addition, we did not find differences in the proportion of participants with blips. We believe these are important results that challenge the need for using a nucleos(t)ide other than lamivudine in participants treated with fully active darunavir maintaining virological suppression. Similar results were seen in the OLE clinical trial [5].

Virological failure was very rare in both arms. Only 5 participants had viral rebounds >400 HIV-RNA copies/mL and none had virological failure associated with the development of the M184V mutation. Our results add to prior studies of dual therapy with a boosted protease inhibitor and lamivudine that have not shown a higher risk of developing lamivudine resistance [2–5].

Both treatments were well tolerated, with a very low rate of discontinuation due to adverse events or intolerance. This is an expected result because the DUAL trial already included participants who were tolerating darunavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides. In a 48-week trial it is not possible to estimate the long-term safety advantage of using only lamivudine as a single nucleoside. We believe that in the long term it is very likely that avoiding tenofovir disoproxil fumarate or abacavir would

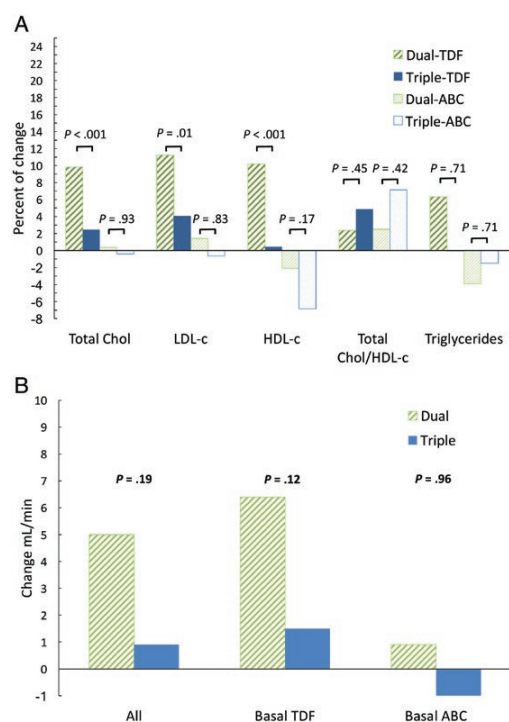


Figure 3. Changes at 48 weeks. *A*, Percent change (mean) in total cholesterol, cholesterol fractions, and triglycerides by nucleos(t)ide at baseline. *B*, Change in estimated creatinine clearance (mean) (mL/min; Cockcroft–Gault equation) according to the nucleos(t)ides at baseline. Abbreviations: ABC, Abacavir; Chol, cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

translate to better safety outcomes since both drugs have been associated with short- and long-term adverse events [12–14].

We found small differences between treatment groups in safety parameters. Total, LDL and HDL cholesterol significantly increased in the dual-therapy arm compared to the triple-therapy arm but with no significant difference in the total cholesterol-to-HDL ratio. These results were, as expected, more pronounced in participants who stopped tenofovir. It is well known that tenofovir has a lipid-lowering effect [15]. Although differences were small, we found a nonstatistically significant increase in the estimated creatinine clearance in participants who stopped tenofovir in the dual-therapy arm.

One important limitation of our study results is that noninferiority of the dual-therapy strategy can be proven with only a margin of 12%. The same noninferiority margin has been used in prior registrational trials in which a switch in strategies in virologically suppressed patients was evaluated [16–18]. However, since November 2015, after the DUAL trial had finished enrollment, FDA has recommended that trials that evaluate switch strategies should select a primary endpoint that is focused not on

the proportions of suppressed patients but on the rate of virological failure in each treatment group. For this different endpoint, the FDA advises use of a noninferiority margin of 4% [8]. DUAL does not have enough statistical power to prove noninferiority with this new endpoint. However, virological failures were very rare in DUAL and not associated with the development of resistance.

A total of 1051 patients have been included in DUAL, OLE, SALT, and ATLAS-M [3–5]. In each trial the dual-therapy combination of a boosted protease inhibitor and lamivudine was noninferior compared with triple therapy with a boosted protease inhibitor and 2 nucleos(t)ides using the same noninferiority margin of 12%. It would be interesting to perform a metaanalysis of these 4 trials to determine if the dual-therapy strategy is also noninferior to triple therapy using the current endpoint recommended by FDA.

The other limitation of DUAL is its open-label design, which could lead to bias. However, one advantage is that the daily number of pills did not change after randomization because the only intervention was to change coformulated nucleos(t)ides for lamivudine.

We believe that the results of DUAL, OLE, SALT, and ATLAS-M strongly support the strategy of using a fully active boosted protease inhibitor and lamivudine as a therapeutic option in virologically suppressed patients. Currently, results of DUAL are probably the most relevant of all of these trials because darunavir is the only protease inhibitor recommended as a preferred or alternative regimen in all international expert guidelines [6, 7, 19]. One additional benefit of the dual-therapy strategy is a better cost-efficacy profile since the cost of lamivudine, a generic drug, is lower than the cost of any combination of 2 nucleosides.

In summary, results of the DUAL study support the use of the combination of darunavir/ritonavir and lamivudine as a switch strategy in HIV-1-infected patients who are virologically suppressed while receiving darunavir/ritonavir and 2 nucleos(t)ides. This strategy has the benefit of using darunavir, a boosted protease inhibitor with a good efficacy and safety profile, and lamivudine, a nucleoside with an excellent long-term safety profile.

Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

Notes

Author contributions. J. A., F. P., and E. R. reviewed, analyzed, and interpreted the data and designed and oversaw the study. J. A. and F. P. wrote the first draft. B. A. performed the statistical analysis, amended the draft report, and approved the final version. All the other authors enrolled patients, acquired data, amended the draft report, and approved the final version.

Acknowledgments. We thank the DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial study participants for participation in the study.

Disclaimer. Janssen did not participate in the study design, management of the trial, or writing of the report but received the final draft of the manuscript for review and comments. All operational aspects of the study, including study design, monitoring, data collection, data analysis, and writing of the report were managed by Fundación SEIMC-Gesida. All authors

had full access to all the data in the study and are responsible for the veracity and completeness of the data reported. The corresponding authors had final responsibility for the decision to submit for publication.

Financial support. This work was supported in part by research grants from Red Temática Cooperativa de Investigación en SIDA G03/173 (RIS-EST45). Fundación SEIMC-Gesida sponsored the study. Janssen Pharmaceutical and Red Española de Investigación en Sida (RIS) provided trial funding.

Potential conflicts of interest. All authors: F.P. has received personal fees from Abbvie, Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. E.R. has received personal fees from Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. M.L. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. I.P. has received personal fees from ViiV, Janssen, Gilead, MSD, outside the submitted work. J.S. has received personal fees from ViiV, Janssen, Gilead, MSD, and BMS, outside the submitted work. J.A.I. has received research grants from Abbvie, BMS, Gobierno Vasco, FIPSE and FISS; personal fees from Abbvie and Janssen, outside the submitted work. A.P. has received personal fees from Abbvie, Gilead, Janssen and ViiV, outside the submitted work. P.D. has received honoraria for lectures or advisory boards and his institution research grant from ViiV Healthcare, Gilead Sciences, MSD and Janssen. R.P. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. M.C. has received personal fees from Abbvie, Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. A.C. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. E.R. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. M.J.T. has received personal fees from Gilead, BMS and MSD, outside the submitted work. P.R. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. P.B. has received personal fees from Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. H.K. has received personal fees from Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD and ViiV, outside the submitted work. A.R. has received grants and personal fees from BMS, Gilead, ViiV, MSD, Janssen, Abbvie, outside the submitted work. B.A. no reported conflicts of interest. M.Y. no reported conflicts of interest. J.R.A. has received personal fees from ViiV, Janssen, Gilead, MSD, outside the submitted work. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

- Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016; 3:e351–60.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, et al; GARDEL Study Group. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:572–80.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al; GESIDA 7011 Study Group. Simplification to dual therapy (atazanavir/ritonavir+lamivudine) versus standard triple therapy [atazanavir/ritonavir+two nucleos(t)ides] in virologically stable patients on antiretroviral therapy: 96 week results from an open-label, non-inferiority, randomized clinical trial (SALT study). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:246–53.
- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, et al; Atlas-M Study Group. Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother* 2017; 72:1163–71.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, et al; OLE/RIS-EST13 Study Group. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:785–92.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed 12 June 2017.
- European AIDS Clinical Society Guidelines 8.1. Available at http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf. Accessed 12 June 2017.
- Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. November 2015. Available at <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>. Accessed 12 June 2017.
- Guidance for Industry Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements—Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. Available at <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0427-gdl0001.pdf>. Accessed 12 June 2017.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, et al; GESIDA 7011 Study Group. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:775–84.
- Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS* 2010; 24:223–30.
- Warriner AH, Mugavero M, Overton ET. Bone alterations associated with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2014; 11:233–40.
- Achhra AC, Nugent M, Mocroft A, Ryom L, Wyatt CM. Chronic kidney disease and antiretroviral therapy in HIV-positive individuals: recent developments. *Curr HIV/AIDS Rep* 2016; 13:149–57.
- Llibre JM, Hill A. Abacavir and cardiovascular disease: a critical look at the data. *Antiviral Res* 2016; 132:116–21.
- Santos JR, Saumoy M, Curran A, et al; Tenofovir/emtricitabine influence on lipid metabolism (TULIP) Study Group. The lipid-lowering effect of tenofovir/emtricitabine: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61:403–8.
- Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335–44.
- Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-P1): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:581–9.
- Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:590–9.
- Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 recommendations of the international antiretroviral society-USA panel. *JAMA* 2016; 316:191–210.

DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 trial study team include the following:

H. Univ. La Paz: J.R. Arribas (protocol co-chair), R. Montejano, J.J. González-García, M.L. Montes, J.L. Bernardino, I. Pérez-Valero, J.M. Castro, M. Mayoral; H. Univ. 12 de Octubre: F. Pulido (protocol cochair), M. Lagarde, O. Bisbal, M. Mataranz, A. Hernando, L. Domínguez-Domínguez, R. Rubio; H. Univ. Vall d'Hebron: E. Ribera (protocol cochair), A. Curran, J. Navarro, J. Burgos, I. Ocaña, V. Falco; H. Clin. Univ. Virgen de la Victoria: J. Santos, R. Palacios, I. Pérez, C.M. González-Doménech; H. Univ. Donostia: M. Ibarguren, M.A. Goenaga, F. Rodríguez-Arondo, M.A. von Wichmann, X. Kortajarena, M.P. Carmona; H. Son Llatzer: A. Payeras, M. Raya, A. Salom; H. Santa Creu i Sant Pau: P. Domingo, M.M. Gutiérrez, M.G. Mateo, M.A. Sambeat; H. Príncipe de Asturias: J. Sanz, J. de Miguel, E. Casas, A. Arranz; H. Univ. Severo Ochoa: M. Cervero, R. Torres; H. Infanta Elena: F.J. Rodríguez-Gómez, J.M. Fajardo, F.J. Martínez-Marcos, M.D. Merino, M. Raffo, I. Suárez-Lozano; H. Clínico: M.J. Tellez, J. Vergas, V. Estrada; H. Infanta Leonor: P. Ryan, J. Troya, G. Cuevas, V. Díez-Viñas, T. Talaván, F.J. Solís; H. de Mataró: P. Barrufet, L. Force; H. del Mar: H. Knobel, A. González, E. Lerma, J. Villar; H. Reina Sofía: A. Rivero, A. Camacho, I. Machuca, T. Brieva, A. Rivero-Juárez; H. Clinic i Provincial: J.M. Gatell, J. Rojas; H. Univ. de Bellvitge: D. Podzamczek; E. Van Den Eynde, L. Acerete, A. Navarro, M.S. Diayacovo; H. Virgen de las Nieves: J. Pasquau, C. García; H. Fundación de Alcorcón: J.E. Losa, C.A.J. Henríquez; H. General Universitario de Alicante: J. Portilla, L. Giner, I. Portilla, M. Pampliega, V. Boix, E. Merino, S. Reus, D. Torru; H. Germans Trias i Pujol: B. Clotet, E. Negro, A. Chamorro, P. Corbasi; H. Univ. Miguel Servet: D. Gil-Pérez, P. Arazo; H. Univ. Gregorio Marañón: F. Parras, M. Ramírez, I. Gutiérrez-Cuellar; H. Son Espases: M. Riera, L. Gil-Alonso, H. Vilchez; and Fundación SEIMC-GESIDA: M. Yllescas, B. Alejos, E. Aznar, H. Esteban, P. González, S. González, M. de Miguel.

Anexo I. Lista de comprobación de calidad de ensayos clínicos, CONSORT checklist 2010



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

| Section/Topic | Item No | Checklist item | Reported on page No |
|----------------------------------|---------|---|---------------------|
| Title and abstract | | | |
| | 1a | Identification as a randomised trial in the title | - |
| | 1b | Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts) | ix-xii |
| Introduction | | | |
| Background and objectives | 2a | Scientific background and explanation of rationale | 3-30 |
| | 2b | Specific objectives or hypotheses | 35-36 |
| Methods | | | |
| Trial design | 3a | Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio | 39 |
| | 3b | Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons | NA |
| Participants | 4a | Eligibility criteria for participants | 40-42 |
| | 4b | Settings and locations where the data were collected | 57-58 |
| Interventions | 5 | The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered | 42-44 |
| Outcomes | 6a | Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed | 45-48 |
| | 6b | Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons | NA |
| Sample size | 7a | How sample size was determined | 48 |
| | 7b | When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines | NA |
| Randomisation: | | | |
| Sequence generation | 8a | Method used to generate the random allocation sequence | 40 |
| | 8b | Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size) | 39-40 |
| Allocation concealment mechanism | 9 | Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned | 40 |
| Implementation | 10 | Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions | 40 |
| Blinding | 11a | If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those | NA |

| | | | |
|--|-----|---|------------------------|
| | | assessing outcomes) and how | |
| | 11b | If relevant, description of the similarity of interventions | NA |
| Statistical methods | 12a | Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes | 49-51 |
| | 12b | Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses | 51-52 |
| Results | | | |
| Participant flow (a diagram is strongly recommended) | 13a | For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome | Figura 2 (59) |
| | 13b | For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons | 57, Figura 2 |
| Recruitment | 14a | Dates defining the periods of recruitment and follow-up | 57 |
| | 14b | Why the trial ended or was stopped | NA |
| Baseline data | 15 | A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group | Tablas 6 y 8 |
| Numbers analysed | 16 | For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups | Figuras 2 y 3 (59, 64) |
| Outcomes and estimation | 17a | For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval) | 63-102 |
| | 17b | For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended | 93, 97 |
| Ancillary analyses | 18 | Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory | 84-85 98-102 |
| Harms | 19 | All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms) | 93-94 |
| Discussion | | | |
| Limitations | 20 | Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses | 124-127 |
| Generalisability | 21 | Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings | 106, 126-7 |
| Interpretation | 22 | Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence | 107-109 |
| Other information | | | |
| Registration | 23 | Registration number and name of trial registry | 52 |
| Protocol | 24 | Where the full trial protocol can be accessed, if available | NA |
| Funding | 25 | Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders | 52 |

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

